

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA E Hª DE LA CIENCIA

AREA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA

**TITULO: ESTUDIO DE PREDICTORES DE ATHEROSCLEROSIS EN POBLACION
ESCOLAR**

AUTORA: MARIA LUISA SALAZAR FANJUL

DIRECTORES: VICENTE DOMINGUEZ ROJAS Y JUAN GARCIA CABALLERO

MADRID, MARZO DE 1995



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Medicina Preventiva y Salud Pública
Dr. D. VICENTE DOMINGUEZ ROJAS
Catedrático

VICENTE DOMINGUEZ ROJAS, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la C. y JUAN GARCIA CABALLERO, Profesor Titular del Departamento de Medicina PREventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

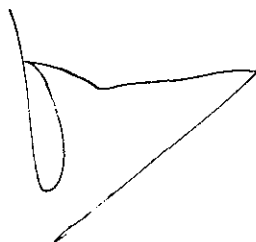
HACEN CONSTAR

Que Doña MARIA LUISA SALAZAR FANJUL, ha realizado su tesis doctoral titulada: **ESTUDIO DE PREDICTORES DE ATHEROSCLEROSIS EN POBLACION ESCOLAR**, bajo nuestra dirección. Considerando que puede ser presentada ante el Tribunal que a tal efecto se nombre

Y para que así conste lo firmamos en Madrid a 15 de Marzo de 1995

La memoria academica que lleva por titulo " **ESTUDIO DE PREDICTORES DE ATEROSCLEROSIS EN POBLACION ESCOLAR**" presentada por D^a María Luisa Salazar Fanjul, para la obtención del titulo Academico de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizada en los Departamentos de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid bajo nuestra dirección.

El mencionado trabajo cumple los requisitos del método científico y sus contenidos son adecuados a los objetivos planteados.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long diagonal stroke extending from the bottom left.A handwritten signature in black ink, featuring a large loop on the left and a sharp, angular stroke on the right.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La memoria académica que lleva por título "ESTUDIO DE PREDICTORES DE ATROSCLEROSIS EN POBLACION ESCOLAR" presentada por D^a MARIA LUISA SALAZAR FANJUL, para la obtención del título académico de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizada en los Departamentos de MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PUBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y de MEDICINA PREVENTIVA y SALUD PUBLICA de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de los Doctores DOMINGUEZ ROJAS y GARCIA CABALLERO respectivamente. El mencionado trabajo cumple los requisitos del método científico y sus contenidos son adecuados a los objetivos planteados.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

Director de la Tesis

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Dr. DOMINGUEZ ROJAS

Fdo.: Dr. GARCIA CABALLERO
(fecha y firma)

D.N.I.:

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Reunida la Comisión de Doctorado del Departamento de MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PUBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA, de la Universidad Complutense de Madrid y una vez examinados los contenidos y metodología del trabajo de investigación elaborado por D^a MARIA LUISA SALAZAR FANJUL, informa favorablemente su "admisión a trámite".

Fecha reunión
Consejo Departamento

25 de abril de 1885

El Director del Departamento

Fdo.: Dr. DOMINGUEZ ROJAS
(fecha y firma)

I. INTRODUCCION

1.1. Aterosclerosis	
Definición. Generalidades. Análisis Terminológico.....	3
1.2. Estructura de una arteria normal	
Capa íntima.....	7
Capa media.....	20
Adventicia.....	22
1.3. Localización de las lesiones ateroscleróticas	
Aorta abdominal e Iliacas. Arterias coronarias.....	23
Arteria Femoral-Poplítea y Aorta torácica.....	25
Carótidas internas. Arterias vertebrales.....	25
1.4. Causas de la desigual distribución de las placas ateroscleróticas	
Generalidades. Insultos mecánicos sobre los vasos.....	27
Significación del engrosamiento local de la Intima.....	31
Tensión mecánica y adaptabilidad de la Media.....	32
Susceptibilidad aumentada de la Aorta Abdominal.....	35
Vulnerabilidad de las Arterias Coronarias.....	36
1.5. Mecanismos Básicos de la Aterosclerosis.	
Antecedentes Históricos	
Teorías Patogenéticas.....	39
Diferentes etapas.....	39
1.6. Principales acontecimientos en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas tempranas	
Células endoteliales, estrés hemodinámico.....	53
Interacciones entre la pared arterial y las células hemáticas.....	55
1.7. Patogénesis de las lesiones ateroscleróticas avanzadas	
Patogénesis.....	73
1.8. Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis	
Lípidos. Generalidades. Definición.....	75
Clasificación.....	76
Esteroides.....	77
Prostaglandinas.....	85
Importancia biológica de los Lípidos.....	85
Biosíntesis del colesterol.....	90
1.9. Lipoproteínas	
Fisicoquímica y estructura.....	97
Apoproteínas. Principales funciones.....	101
Aspectos genéticos. Estructura.....	102
Lipoproteínas: síntesis y secreción.....	106
Lipoproteínas: clasificación y nomenclatura.....	111
Enzimas, Receptores y Proteínas de Transferencia.....	121
Metabolismo de las Lipoproteínas.....	131
1.10. Patogénesis de la aterosclerosis y trombosis	
Patogénesis.....	141
Mecanismos básicos.....	142
Historia Natural de la Aterosclerosis.....	144

	Pags.
Fases de la placa de ateroma.....	146
1.11. Factores de riesgo	
Concepto.....	155
Epidemiología de la cardiopatía coronaria.....	156
Factor predictivo. Importancia del mismo. Criterios para su identificación.....	159
Clasificación de los factores predictivos o factores de riesgo.....	162
Estudios epidemiológicos de la aterosclerosis.....	162
1.12. Principales predictores de cardiopatía coronaria: descripción	
Edad.....	175
Sexo, herencia.....	176
Lipidemia.....	186
Presión arterial.....	203
Tabaquismo.....	213
Tolerancia anormal a la glucosa.....	223
Acido Urico.....	226
Menopausia y anticonceptivos orales.....	227
Obesidad.....	229
Actividad física.....	232
Tipo de personalidad.....	235
Dieta.....	238
 II. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	 253
 III. OBJETIVOS.....	
3.1. Objetivo general.....	257
3.2. Objetivo específico.....	257
Análisis de las variables en función de edad, sexo, talla condición social, hábitos y estilo de vida	
Análisis de las variables en relación con antecedentes familiares	
Análisis de las interrelaciones entre las variables	
Análisis multivariante por regresión logística de las variables estudiadas	
 IV. SUJETOS Y METODOS	
4.1. Población.....	263
4.2. Metodología.....	263
Recogida de Datos.....	263
Examen Físico.....	264
Somatometría.....	264
Medida de la Presión Arterial.....	264
Métodos Analíticos.....	265
Extracción de Sangre.....	265
Determinaciones Bioquímicas.....	265
Lípidos y Lipoproteínas.....	265
Glucosa.....	267
Acido Urico.....	268
Puntos de Corte de las Diferentes Variables.....	268

4.3. Secuencias del estudio.....	269
4.4. Periodo de tiempo estudiado.....	269

V. RESULTADOS

5.1. Frecuencias, medias percentiladas, porcentajes de las variables dependientes por sexo y edad.....	275
5.2. Asociación entre las variables dependientes.....	305
Análisis bivariate mediante odds ratio	
5.3. Influencia del tabaquismo en los factores predictores...	371
5.4. Agregación familiar de los factores de riesgo.....	379
Tensión arterial familiar y colesterol en los hijos.....	380
Diabetes familiar y colesterol de los hijos.....	380
Obesidad familiar y colesterol de los hijos.....	381
Infarto familiar y colesterol de los hijos.....	381
Hiperlipemia familiar y colesterol de los hijos.....	382
Tabaquismo familiar y colesterol de los hijos.....	382
Obesidad familiar y obesidad de los hijos.....	383
Diabetes familiar y glucemia de los hijos.....	383
Hipertensión familiar y tensión arterial de los hijos.....	384
5.5. Influencia del nivel socioeconómico sobre los factores predictores	385
5.6. Análisis multivariante por regresión logística.....	389
Tomando la PAS como variable dependiente.....	391
Tomando la PAD como variable dependiente	391
Tomando HDL-C como variable dependiente.....	392
Tomando LDL-C como variable dependiente	392

VI. DISCUSION

6.1. Análisis de los antecedentes del problema	397
6.2. Análisis de los resultados.....	397
Tension arterial.....	398
Tension arterial y agregación familiar.....	399
Tensión arterial y ácido úrico.....	401
Tensión arterial y tabaquismo.....	402
Tensión arterial y obesidad.....	403
Estudios comparativos.....	406
Tensión arterial y lipemia.....	407
Lípidos.....	410
Fenómeno Tracking.....	413
Agregación familiar.....	415
Influencia del desarrollo, sexo y edad en los lípidos.....	417
Estudios comparativos.....	421
Obesidad.....	423
Complicaciones del obeso.....	424
Distribución de nuestros escolares por edades, sexo y sobrepeso.....	426
Lípidos y obesidad: resultados de nuestro estudio.....	427
Apoproteínas y su relación con el sobrepeso.....	430
Glucemia.....	432

	Pág
Influencia sobre los niveles lipídicos.....	435
Influencia sobre los valores de presión arterial e índice Quetelet.....	437
Evolución valores lipídicos en el periodo 1986-92.....	438
Colesterol.....	438
Colesterol LDL.....	438
Colesterol HDL.....	439
Colesterol VLDL y triglicéridos.....	439
 VII. CONCLUSIONES.....	 443
VIII. RESUMEN	455
IX. TABLAS Y FIGURAS	459
X. BIBLIOGRAFIA	521

I. INTRODUCCION

1.1. ATEROSCLEROSIS

1.1.1. DEFINICION

Lesión a lo largo de las arterias, caracterizada por un engrosamiento focal de la íntima que consiste en una acumulación de lípidos y tejido conectivo en proporción variable.

1.1.2. GENERALIDADES

Estos engrosamientos se conocen con el nombre de placas de ateroma. La palabra ateroma (miga de pan) viene del griego "atere" que significa sémola y "oma" que significa abultamiento, hinchazón (1).

La aterosclerosis es causa de la mayor parte de los ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, muchas enfermedades vasculares periféricas, así como aneurismas aórticos.

Aunque el término aterosclerosis existe desde hace un siglo, es, sin embargo, un proceso que se remonta a 1224 antes de Cristo. Se han encontrado alteraciones que corresponden a aterosclerosis en momias de la XVIII dinastía de los faraones de Egipto (2).

La aterosclerosis es en la segunda mitad del siglo XX, cuando se constituye en un serio problema médico, aunque, como hemos citado se hayan descrito alteraciones preclínicas desde el inicio de la historia de la medicina.

Al extenderse la práctica de la necropsia en Europa, se identificaron lesiones ateroscleróticas frecuentemente, pero no será hasta la primera guerra mundial cuando se defina el síndrome clínico de infarto de miocardio relacionándolo con

INTRODUCCION

la necrosis isquémica del miocardio, la aterosclerosis coronaria y la trombosis.

Desde entonces, se ha descrito con mucha frecuencia la incidencia de infarto de miocardio y enfermedades ateroscleróticas.

Junto con un aumento real de esta patología, hemos de tener en cuenta que también ha ido aumentando el promedio de vida, pues éste era de veinte a treinta años para los ciudadanos de la antigua Roma, y, mientras los ciudadanos de los Estados Unidos de América, gozaban de una media de vida de 34 años entre 1879 y 1899, en los años 1944, se ampliaba hasta 64,40 dicha media.

Otro factor a considerar es el de la actitud del médico, que en 1926 desconocía prácticamente el diagnóstico de trombosis coronaria, mientras que hoy el clínico está capacitado para diagnosticarla, quizá más frecuentemente de lo que existe.

Debe tenerse en cuenta que la trombosis coronaria no fue descrita como entidad clínica hasta la descripción clásica de Herrick en 1912, a pesar del excelente trabajo de Leyden en 1884, y no fue divulgada ampliamente en Gran Bretaña hasta las publicaciones de Mc Nee en 1925 y Gibson (3).

La aterosclerosis es un proceso patológico con distribución irregular que se manifiesta clínicamente sólo en un grupo de personas que constituyen cerca de la décima parte de la población mundial.

Se encuentra fundamentalmente en los países desarrollados especialmente América del Norte, Europa y la Unión Soviética.

La frecuencia de ataques cardíacos secundarios a la aterosclerosis, es baja

en Asia, Medio Oriente, Centro y Sudamérica.

Muchos estudios epidemiológicos y anatomopatológicos realizados en los últimos cincuenta años, demuestran que esta diferencia tan notable en la morbilidad y mortalidad de la cardiopatía isquémica se debe al nivel de Colesterol sérico en las diferentes poblaciones mundiales.

Existen otros factores de riesgo coronario además de la dieta, que incluyen: hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes sacarina, y otros que dependen del sexo, edad, características del flujo sanguíneo y mecanismos genéticos.

La calidad del agua, la vida sedentaria y la tensión emocional, son factores adicionales cuyo estudio ha servido para comprender los mecanismos que afectan la respuesta de la lesión de la pared arterial (4).

1.1.3. ANALISIS TERMINOLOGICO

La expresión Arterioesclerosis fue introducida por Lobsteyn en 1833 refiriéndose con ella al "endurecimiento y pérdida de elasticidad de los vasos arteriales". Bauer precisó las diferencias existentes, conceptualmente, entre estas tres denominaciones:

Presbioesclerosis: Involución vascular que acontece en los sujetos viejos, en los cuales las grandes arterias, especialmente la aorta, se alargan y ensanchan como consecuencia de la degeneración de la capa media elástica, con posterior depósito de calcio en la misma.

En estos casos, no suele existir tendencia a la obstrucción, pero el proceso

INTRODUCCION

se acompaña de una dificultad para el aprovisionamiento de sangre de los órganos vitales, determinado por la pérdida, por parte de la aorta, de su función de reservorio de volumen y presión, debido a la pérdida de su elasticidad.

Aterosclerosis ó ateromatosis: Expresión introducida por Marchand en 1904 refiriéndose a una alteración inicial de la íntima vascular, y no de la capa media, como en el caso de la prebioesclerosis. Dentro de los vasos se encontrarían nódulos ateromatosos, constituidos por un material diverso integrado por lípidos, mucoproteínas, calcio, etc, que pueden evolucionar ulcerándose y rompiéndose.

Arterioloesclerosis: Se refiere al concepto introducido por Gull en 1878, denominándose así al proceso patológico que fundamentalmente afecta a las arterias viscerales, caracterizado por degeneración hialina de la capa media y proliferación elástica y endotelial, que al reducir la luz vascular conduce a la anoxia de los territorios afectados.

La enfermedad arteriosclerótica es definida por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) como "una combinación variable de cambios de la íntima de las arterias que consiste en acumulación de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre, tejido fibroso y depósitos de calcio, todo ello unido a ciertas manifestaciones clínicas" (5).

1.2. ESTRUCTURA DE UNA ARTERIA NORMAL

Cualquier arteria, vista en un corte transversal al microscopio, presenta tres capas fundamentales, bien definidas: íntima, media y adventicia.

1.2.1. CAPA INTIMA

1.2.1.1. Endotelio: estructura

La luz de todas las arterias está protegida por una sola capa de células endoteliales.

La íntima es una capa delgada compuesta de endotelio, membrana basal, unas cuantas fibras musculares lisas (fibras miointimales), algunas fibras colágenas o elásticas, y escasa células mononucleares que provienen de la sangre.

En las arterias donde es más notable, la íntima termina con la primera membrana elástica interna. Aún no se ha establecido si la presencia de varias fibras musculares lisas que existen en las coronarias y otras arterias de miembros muy jóvenes de algunas especies animales, incluyendo humanos, es un dato normal o patológico.

Tampoco ha quedado establecido si la presencia de estas fibras musculares lisas predisponen a la aterosclerosis en estas zonas o si, por el contrario, representan cierto grado de protección (4)(6).

El endotelio forma una única capa continua de células alineadas en el vaso sanguíneo. Las células tienen una longitud de 25-50 micras, una anchura de 10-15 micras y un espesor de 0,1-3 micras, con los ejes longitudinales paralelos al vaso.

El espesor varía con la localización: delgado y continuo en músculos, grueso y continuo en la piel; delgado y con huecos en órganos endocrinos y el tracto urinario y

INTRODUCCION

discontinuo en el hígado. En el bazo y la médula ósea el endotelio es también discontinuo, pero los vasos sanguíneos son relativamente anchos y las células endoteliales tienen función fagocítica.

Las células endoteliales tienen un glicocálix pronunciado, compuesto por glicoproteína y proteoglicanos, de los cuales el sulfato de heparina es el más importante.

El contacto entre células endoteliales varía mucho de intensidad: desde simple contacto hasta extensos sistemas de surcos y crestas.

Un orgánulo característico en células endoteliales es el cuerpo de **Weibel-Palade**, un gránulo que contiene muchos túbulos, cuya función no está clara, aunque recientemente se ha demostrado que contiene **Factor VIII-Factor Von Willebrand**.

Muchas vesículas pinocíticas se han visto en la membrana plasmática. Éstas pueden contactar unas con otras y pueden formar canales transcelulares, que pueden funcionar como comunicación hacia el subendotelio (7).

1.2.1.1.1. Endotelio: aspectos funcionales. El endotelio como órgano de secreción interna.

Nuestro conocimiento sobre las células endoteliales ha crecido mucho desde que ha sido posible su cultivo.

Como Lord Florey adelantaba hace más de treinta años, las células del endotelio vascular son más que una capa de celofán nucleado.

Observaciones del mismo Florey en Inglaterra, permitieron visualizar el paso de macrófagos desde el torrente circulatorio, que cargados de lípidos, se introducían en la íntima. Bien es verdad, que estos estudios experimentales realizados en conejos previamente hipercolesterinizados, permitían suponer una emigración semejante a la vista

en la diapedesis leucocitaria del foco inflamatorio, subrayando así la importancia del colesterol en la ateromatosis.

De considerar el endotelio como una barrera semiimpermeable a los elementos formes de la sangre, hoy podemos afirmar que el endotelio es un riquísimo órgano de secreción interna que libera mensajeros hormonales con funciones principalmente **paracrinas** (de comunicación entre diferentes tipos de células próximas), **autocrinas** (de comunicación entre células de la misma estirpe) e **intracrinas** (de comunicación dentro de la propia célula (7- 9).

Es evidente que las células endoteliales son muy activas en la absorción de metabolitos de la circulación y en la síntesis de su propio endotelio. También sintetizan varias sustancias que influyen en la coagulación de la sangre y fibrinólisis. Posiblemente incluso más importante es la propiedad de las células endoteliales de sintetizar prostaglandinas, de las cuales la más importante es la prostaciclina, un importante vasodilatador y potente inhibidor plaquetario.

Las células endoteliales juegan un papel activo en la extracción de pequeñas moléculas de la circulación. La serotonina, adenosina, nucleótidos de adenina e histamina se extraen de la circulación. La angiotensina I se transforma en angiotensina II por la enzima transformadora de angiotensina, y esta misma enzima degrada bradiquinina. También se ha descrito otra enzima que degrada angiotensina II. El complemento activado (C3a) se extrae de la circulación por las células endoteliales.

En la superficie de la célula endotelial ocurren procesos varios de verdadera importancia.

Y así, una de las antiproteasas más importantes del plasma, la alfa dos

INTRODUCCION

macroglobulina, es adsorbida a las células endoteliales.

Las células endoteliales aumentan fuertemente la activación de la proteína C por la trombina. La proteína C activa a la proteína S, la cual inhibe a la trombina.

INTRODUCCION

La prostaciclina actúa mediante receptores especiales de la membrana plaquetaria.

La prostaciclina también actúa en el sistema de AMP cíclico. Estimula la adenilciclase además de aumentar la síntesis de AMP cíclico. De acuerdo con la opinión generalizada, el AMP cíclico activa la liberación de Calcio desde el retículo endoplásmico al citoplasma. El calcio es necesario para la activación del sistema contráctil de la plaqueta.

La prostaciclina también estimula la adenilciclase de la célula endotelial. Un incremento de AMP cíclico en la propia célula endotelial inhibe la síntesis de la prostaciclina PGI₂, posiblemente porque el calcio se necesita para la actividad de la fosfolipasa, la cual libera el ácido araquidónico necesario para la síntesis de la prostaciclina.

La síntesis de la prostaciclina por las células endoteliales también está regulada por un número de factores exógenos.

La tripsina y la trombina, enzimas proteolíticos, inducen la formación de PGI₂, pero no lo hace la quimotripsina.

El efecto de la trombina es específica de las células endoteliales humanas.

La bradiquinina estimula la formación de la prostaciclina PGI₂, posiblemente por la activación de la fosfolipasa A₂. La histamina y la angiotensina II estimulan también la síntesis de la prostaciclina.

Las lipoproteínas tienen efecto directo sobre la síntesis de la prostaciclina. La lipoproteína de baja densidad (LDL) la inhibe, y la lipoproteína de alta densidad (HDL)

Las células endoteliales producen y secretan varios componentes de su subendotelio. Un factor importante para la reparación de la pared del vaso es un inhibidor del crecimiento de las células del músculo liso de la capa media, que fue recientemente demostrado y que es secretado en un cultivo celular cuando el endotelio está íntegro.

Aún no se conoce mucho sobre las interacciones mutuas entre varias células de la pared del vaso. Las células endoteliales están a menudo en contacto directo con células del músculo liso por las llamadas conexiones mioendoteliales. Éstas se encuentran sobre todo en las cercanías de los capilares.

1.2.1.1.2. Endotelio: Prostaciclina

Uno de los productos más importantes de la célula endotelial es la **prostaciclina** (**Prostaglandina I₂**, **PGI₂**). Esta prostaciclina es un metabolito del ácido araquidónico.

Es un inhibidor plaquetario y tiene propiedades vasodilatadoras. La prostaciclina es sintetizada a partir de endoperóxidos (PGG₂ y PGH₂) por la enzima Prostaciclina Sintetasa. Las células endoteliales no están bien preparadas para usar ácido araquidónico exógeno, pero usan endoperóxidos derivados de otros compuestos. Hay indicios de que bajo condiciones especiales, las células endoteliales pueden usar endoperóxidos sintetizados por plaquetas.

La consecuencia de esto es que la prostaciclina, inhibidora de la agregación y vasodilatadora, se sintetiza en lugar del Tromboxano A₂, que aumenta la vasoconstricción y agregación, y que las plaquetas producen de sus propios endoperóxidos.

Este balance Tromboxano- A₂ Prostaciclina se ha descrito como un modulador local de la trombosis y hemostasis.

INTRODUCCION

La prostaciclina actúa mediante receptores especiales de la membrana plaquetaria.

La prostaciclina también actúa en el sistema de AMP cíclico. Estimula la adenilciclase además de aumentar la síntesis de AMP cíclico. De acuerdo con la opinión generalizada, el AMP cíclico activa la liberación de Calcio desde el retículo endoplásmico al citoplasma. El calcio es necesario para la activación del sistema contráctil de la plaqueta.

La prostaciclina también estimula la adenilciclase de la célula endotelial. Un incremento de AMP cíclico en la propia célula endotelial inhibe la síntesis de la prostaciclina PGI₂, posiblemente porque el calcio se necesita para la actividad de la fosfolipasa, la cual libera el ácido araquidónico necesario para la síntesis de la prostaciclina.

La síntesis de la prostaciclina por las células endoteliales también está regulada por un número de factores exógenos.

La tripsina y la trombina, enzimas proteolíticos, inducen la formación de PGI₂, pero no lo hace la quimotripsina.

El efecto de la trombina es específica de las células endoteliales humanas.

La bradiquinina estimula la formación de la prostaciclina PGI₂, posiblemente por la activación de la fosfolipasa A₂. La histamina y la angiotensina II estimulan también la síntesis de la prostaciclina.

Las lipoproteínas tienen efecto directo sobre la síntesis de la prostaciclina. La lipoproteína de baja densidad (LDL) la inhibe, y la lipoproteína de alta densidad (HDL) la estimula. Aunque se necesitan investigaciones más detalladas, no hay duda de que las hormonas sexuales influyen en la producción de prostaciclina.

Bajo condiciones fisiológicas la prostaciclina es una molécula inestable. In vitro se degrada rápidamente, dando metabolitos, algunos, más estables que la PGI₂ y con actividad biológica.

Moncada, que ya había descubierto las prostaglandinas, uno de cuyos polipéptidos, la prostaciclina PGI₂, es una sustancia vasodilatadora y antiagregante producida por el endotelio, encuentra otra sustancia, el óxido nítrico, radical inorgánico, que también es vasodilatador y antiagregante, producido por el mismo endotelio.

1.2.1.1.3. Endotelio: Funciones primordiales

Así pues, el endotelio, además de sintetizar y segregar un gran número de sustancias dotadas de actividad biológica, posee la maquinaria necesaria enzimática para metabolizar otras muchas sustancias vasoactivas, como angiotensina, bradiquinina, noradrenalina, y serotonina.

Produce sustancias tan esenciales como prostaciclina PGI₂, óxido nítrico, el factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factores hepariniformes, la endotelina y la interleukina 1.

Posee la cualidad única de invertir la acción de numerosas sustancias vasoactivas: y así por ejemplo, la arginina-vasopresina, la acetil-colina, la norepinefrina y la serotonina, que son sustancias vasoconstrictoras, en presencia de endotelio se comportan como sustancias vasodilatadoras porque estimulan la producción de óxido nítrico. De la misma manera, sustancias coagulantes y agregantes plaquetarios como la trombina, con el endotelio intacto, son antiagregantes.

De modo que la presencia o ausencia de endotelio hace variar de sentido el equilibrio vasodilatación - antiagregación.

INTRODUCCION

Desde el punto de vista médico, el endotelio vascular, en el momento actual, cumple tres funciones importantes y primordiales:

1) Función anticoagulante y antiagregante, que mantiene flúido el flujo sanguíneo.

2) Función antiaterosclerosa y antiproliferativa, que impide la proliferación y emigración del músculo liso de la capa media de los vasos, responsable de la aterosclerosis y de otros procesos proliferativos como la hiperplasia de la íntima de la reestenosis post-angioplastia.

3) Función vasodilatadora regulando el flujo local y las resistencias periféricas, oponiéndose al vasoespasmo.

1.2.1.2. Subendotelio :

Una membrana basal diferenciada separa estas células endoteliales del espacio subendotelial, que varía de grosor, no sólo a causa del tamaño de la arteria que se estudia, sino por la edad del sujeto. En la vida fetal y durante un corto tiempo después del nacimiento, el endotelio de las arterias coronarias está en contacto directo con la membrana o lámina elástica interna, faltando el espacio subendotelial que no aparece hasta el final de la primera década de la vida.

Con la edad hay un incremento de tejido conectivo entre el endotelio y la membrana elástica interna. Este tejido conectivo está compuesto de células musculares lisas y la matriz. Ésta, llamada fibrosis íntima, no tiene relación con la aterosclerosis, ya que se ha observado en áreas del mundo donde la aterosclerosis no existe.

Los componentes del subendotelio son: **colágeno, glicoproteínas, proteoglicanos y tejido elástico.**

1.2.1.2.1. Colágeno:

Es la proteína más frecuente en los mamíferos: un 25% de todas las proteínas.

Combina una gran elasticidad con la insolubilidad. La unidad básica es el monómero de colágeno, también llamada **tropocolágeno**: consiste en tres cadenas con 1000 aminoácidos cada una. La glicina y la prolina son los aminoácidos más importantes.

En análisis más detallados se ha podido ver una secuencia fija de tres aminoácidos con glicina como tercer aminoácido, con la secuencia glicina - prolina - hidroxiprolina como la más frecuente. Los grupos hidroxilo (OH) de la prolina y lisina son añadidos posteriormente por enzimas específicas para el colágeno. Estas enzimas tienen ácido ascórbico (vitamina C) como cofactor. Una deficiencia de vitamina C lleva al escorbuto, una enfermedad en la que destacan alteraciones en la formación de colágeno.

Esto se explica porque no ocurre hidroxilación de prolina y lisina.

La cadena lateral de azúcar del colágeno se une a la hidroxilisina. La frecuencia varía con la naturaleza del colágeno. Los azúcares observados son la galactosa y glucosa, y están unidos por transferasa específica para el colágeno.

El monómero del colágeno tiene una forma de barra. Cada una de las tres cadenas polipeptídicas tiene una hélice, y estas tres hélices giran alrededor unas de otras, formando un cable rígido. Las tres cadenas se unen por puentes de hidrógeno.

La presencia de glicina es muy importante para la estabilidad del colágeno.

Debido a que es muy pequeña, la glicina es el único aminoácido que se coloca dentro del cable. A ambos extremos del monómero de colágeno se unen péptidos extras.

Estos péptidos están involucrados en la unión de la triple hélice.

El colágeno que contiene estos péptidos se llama **procolágeno**. Es secretado al espacio extracelular por los fibroblastos. Enzimas especiales destruyen los péptidos extras.

INTRODUCCION

fuera de la célula.

La fibrilla de colágeno se compone de monómeros de colágeno, que están organizados de forma que se mantienen espacios entre los monómeros de colágeno.

Las moléculas de procolágeno no forman fibrillas. Estas fibrillas sólo pueden formarse cuando los péptidos extra han sido eliminados. Las fibrillas de colágeno están estabilizadas por cruces covalentes entre las lisinas (uniones intramoleculares) y entre lisinas e histamina (puentes intramoleculares).

Se han reconocido varias clases de colágeno que difieren en la secuencia de los aminoácidos y las cadenas de azúcar laterales.

Actualmente se conocen cinco tipos de colágeno :

Tipo I :

El colágeno consiste en dos cadenas iguales, alfa 1 (I) y alfa 2 (I). Tiene pocas cadenas de azúcar (seis por polipéptido) y forma fibrillas fácilmente.

Es el colágeno característico de la **piel, huesos, tendones y córnea**.

Tipo II :

Tiene tres cadenas iguales de alfa (II- 3). Se encuentra en **cartílago, discos intervertebrales, y cuerpo vítreo del ojo**.

Tipo III :

Consiste en tres cadenas iguales alfa 1(III-3). Forma fibrillas reticulares delgadas. Aparece en **vasos sanguíneos**.

Tipo IV :

También consiste en tres cadenas iguales alfa 1 (IV-39). Tiene un elevado contenido en azúcar y no forma fibrillas. Es típico de **membranas basales**.

Tipo V :

El colágeno tipo V, tiene una posición intermedia. Consiste en dos cadenas alfa A (V) y una cadena alfa B (V). Se encuentra en las **membranas basales, pared de los vasos, y tejidos fetales.**

Tiene escasa tendencia a formar fibrillas.

1.2.1.2.2. Glucoproteínas:

La pared del vaso contiene glucoproteínas características que están involucradas en las interacciones célula - sustrato:

2a) Fibronectina:

También denominada "globulina fría soluble". Consiste en dos cadenas iguales. La proteína se une específicamente al colágeno y está involucrada en la unión de fibroblastos y células endoteliales, a la membrana basal. La fibronectina también se encuentra en el plasma y se almacena en gránulos de secreción en las plaquetas. Después de la estimulación de las plaquetas por la trombina, se une a la membrana plasmática de la plaqueta. Esta unión no existe en el síndrome de Glanzmann, en el que las glucoproteínas IIb y IIIa están ausentes.

2b) Zaminina:

Es una glucoproteína formada por un dímero. Es específica de la membrana basal.

Tiene un papel importante en la interacción de células epiteliales con sus membranas basales.

2c) Trombospondina :

Es una glucoproteína trimérica. Se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas, pero también es sintetizada por las células endoteliales, fibroblastos y células musculares

INTRODUCCION

lisas. La trombospondina juega un papel probablemente en la agregación plaquetaria, así como el fibrinógeno.

2d) Factor VIII - Factor Von Willebrand (FVIII-VWF):

Es sintetizado por células endoteliales y es secretado al lumen. Algunos FVIII-VWF se depositan también en el subendotelio. El FVIII-VWF del plasma es necesario para la interacción plaqueta - pared del vaso. Es responsable del 40% de la adhesión total.

1.2.1.2.3. Proteoglicanos :

Son grandes complejos que consisten en un 95% de polisacáridos y un 5% de proteínas. Los polisacáridos tienen como unidad básica, un disacárido, formado por ácido urónico, y un azúcar aminado (con un grupo amino).

Con la excepción del ácido hialurónico, todos los proteoglicanos poseen varios grupos sulfato. También tienen grupos acetilo. El sulfato de queratina es una excepción.

Los glucosaminoglicanos importantes son : **ácido hialurónico; condroitín-sulfato; sulfato de heparina; sulfato hepárico y sulfato de queratina.**

Este último no existe en la pared del vaso. Estos glicosaminoglicanos se localizan en una llamada "proteína núcleo". Hay una unidad de polisacárido por cada doce aminoácidos. En el tejido conectivo se han encontrado incluso unidades más largas, con un núcleo de ácido hialurónico.

Los proteoglicanos se unen específicamente al colágeno. También hay interacciones con proteínas plasmáticas específicas. Un buen ejemplo es la interacción entre la antitrombina III y la heparina, pero las lipoproteínas también interaccionan con proteoglicanos.

El sulfato hepático se sintetiza particularmente por la célula endotelial.

1.2.1.2.4. Tejido elástico :

Está compuesto por elastina y microfibrillas. La elastina es difícil de estudiar porque es insoluble.

La mayoría de nuestros conocimientos actuales se deben a estudios en cerdos deficientes en cobre, en los que se ha encontrado elastina, que es más soluble y accesible a estudio.

Como en el colágeno, uno de cada tres aminoácidos es glicina.

La elastina es también rica en prolina, pero contiene poca hidroxiprolina, nada de hidroxilisina y muy pocos aminoácidos polares, como alanina, valina, leucina e isoleucina.

Hay áreas específicas en la pro-elastina con la secuencia "lys - ala - ala - lys" , en las que se forman puentes entre moléculas de elastina.

Puede haber tres clases diferentes de uniones - cruces entre moléculas de lisina.

Uno de ellos, desmosina, consiste en cuatro residuos de lisina. Esta desmosina juega un importante papel en la capacidad de las fibrillas de elastina para volver a su forma original.

Se conoce aún muy poco de las microfibrillas, los otros componentes del tejido elástico. En contraste con la elastina, la microfibrilla es degradada por enzimas proteolíticas y agentes desnaturizantes.

Probablemente, estas proteínas forman un esqueleto en el que se va depositando la elastina (7)(9).

1.2.2. CAPA MEDIA

La capa media de las arterias en los mamíferos, ya sean arterias grandes de tipo elástico o arterias medianas de tipo muscular, está formada por un solo tipo de células que son fibras musculares, dispuestas en una sola capa (como en arterias musculares de calibre pequeño) o en varias capas (como en las arterias elásticas) .

Las capas de fibras musculares lisas serían casi siempre del ancho de dos fibras, con una membrana elástica interpuesta entre las capas de fibras musculares.

Cada una de estas estructuras repetidas que contienen en el centro una membrana elástica y una fibra muscular lisa a cada lado, se denomina "unidad lamelar".

El número de estas unidades lamelares, en las diferentes especies animales, depende del tamaño del animal, de la etapa en que se encuentre su desarrollo, el sitio de la arteria, y las diferentes fuerzas hemodinámicas, fisiológicas, o incluso patológicas, a que está sometida la arteria.

El "espacio" intersticial entre las fibras y las membranas elásticas que se repiten de manera regular contiene cantidades variables de colágena, elastina, y glucosaminoglicanos.

En la actualidad, datos "in vitro" indican que las fibras musculares lisas pueden sintetizar colágena, elastina, y glucosaminoglicanos.

Esta célula muscular lisa, llamada "célula mesenquimal de la media de funciones múltiples" se supone es fundamental en el proceso de la aterosclerosis.

Las fibras musculares lisas son análogas a los fibroblastos de la piel, los osteoblastos de los huesos y los condroblastos de los cartílagos.

La media está delimitada hacia la luz del vaso, por la **lámina elástica interna** y,

por el otro lado, hacia la adventicia, por la **lámina elástica externa** .

1.2.2.1. Función de la capa media:

La relación entre las fibras musculares, la colágena, y la elastina de la capa media permite una mejor interacción entre la fuerza y relativa inflexibilidad de la colágena con las propiedades de la elastina.

De esta manera se consigue una mejor adaptación funcional de las arterias a las diversas circunstancias fisiopatológicas.

1.2.2.2. Metabolismo en la capa media:

El metabolismo de las arterias refleja la bioquímica de las fibras musculares lisas.

Las fibras musculares lisas de las arterias forman (como hemos dicho anteriormente) abundante colágeno, fibras elásticas, elastina soluble e insoluble, y glucosaminoglicanos (fundamentalmente sulfatos de dermatán).

Se producen muchos procesos anabólicos y catabólicos.

Las fibras elásticas metabolizan la glucosa mediante glucolisis anaeróbica y aeróbica.

Existen muchas enzimas catabólicas incluyendo fibrinolisin, oxidasa de función mixta e hidrolasas de los lisosomas.

Debido a la abundancia de lípidos en las lesiones ateroscleróticas, se ha prestado mucha atención al metabolismo de los lípidos en las arterias.

Las células de la pared arterial sintetizan ácidos grasos, colesterol, fosfolípidos y triglicéridos de sustratos orgánicos endógenos para las propias necesidades estructurales (substitución de las membranas), pero las fibras musculares lisas utilizan preferentemente lípidos de las lipoproteínas plasmáticas que pasan por la pared arterial.

INTRODUCCION

Las fibras musculares lisas poseen una gran afinidad específica para los receptores de algunas apoproteínas en la superficie de lipoproteínas abundantes en lípidos, por lo que se facilita la entrada de lipoproteínas en las células mediante un proceso de endocitosis por adsorción.

Al igual que en los fibroblastos, las vesículas se fusionan con los lisosomas en las fibras musculares lisas de las arterias, lo que resulta en catabolismo de componentes de las lipoproteínas.

El colesterol libre que penetra en las células de esta manera, inhibe la síntesis del colesterol endógeno, facilita su propia esterificación y limita en parte el paso posterior del colesterol al regular el número de receptores de las lipoproteínas.

Sin embargo, el colesterol puede penetrar en el interior de las fibras musculares lisas de las arterias mediante un mecanismo diferente al de los receptores, lo que puede ocasionar acumulación de ésteres de colesterol.

1.2.3. CAPA EXTERNA O ADVENTICIA:

Es la capa más externa de la arteria. Esta delimitada en su parte interna por la **lámina elástica externa** que la separa de la capa media.

Está constituida esencialmente por fibras colágenas que sirven de soporte mecánico, fundamentalmente cuando la media está debilitada a causa del proceso aterosclerótico.

Esta capa contiene los vasos sanguíneos del propio vaso así como los nervios y vasos linfáticos.

A través de la adventicia llegan vasos nutritivos a la media.

La célula que predomina en la adventicia es el fibroblasto (4)(6).

1.3. LUGARES DE LOCALIZACION EN ORDEN DE FRECUENCIA, DE LAS LESIONES ATEROSCLEROTICAS DE IMPORTANCIA CLINICA

Aunque en clínica se habla generalmente de **aterosclerosis generalizada**, la realidad es que las lesiones presentan una distribución irregular; los vasos están afectados en diferente grado y en diversas edades.

1) Aorta abdominal e iliacas:

En general la aorta abdominal es la porción arterial que con más frecuencia está afectada.

Al contrario que la aorta torácica, la aorta abdominal no presenta vasos nutritivos penetrantes desde la adventicia y, además, está sometida a tensiones físicas mayores que en otras partes.

Tienden a localizarse sobre todo a nivel del nacimiento de sus ramas principales, en su cayado y, a menudo, a nivel de su bifurcación en arterias iliacas.

Así, las arterias renales suelen estar afectadas por placas ateroscleróticas a nivel de su nacimiento de aorta abdominal.

La aterosclerosis en las ramas abdominales, salvo las arterias renales y mesentéricas, causan menos problemas que en las arterias coronarias y cerebrales.

2) Arterias coronarias:

Muestran las lesiones más graves en los primeros seis centímetros de su nacimiento. Por lo general, la gravedad del proceso aterosclerótico en la circulación

coronaria es menor de lo que se observa en la aorta abdominal en casi todas las edades, pero es más grave y difuso que el que se observa en la aorta torácica adyacente, de la cual nacen las arterias coronarias. Este fenómeno puede deberse a particularidades del flujo sanguíneo en la circulación coronaria, que es mayor en diástole que en sístole, a diferencia de lo que sucede en otras arterias de gran calibre.

En las arterias coronarias, las lesiones resaltantes son más evidentes en las arterias de mayor calibre.

La aterosclerosis casi siempre se observa en las porciones epicárdicas (extramurales); no se observa en las coronarias intramurales.

Suele ser diseminada. Es raro que exista una sola placa pequeña que ocluya una arteria coronaria normal.

Cambios morfológicos en el desarrollo de las coronarias:

Al igual que la mayoría de los órganos, las arterias crecen durante la vida intrauterina y a lo largo de la infancia y adolescencia alcanzando su maduración completa en la vida adulta.

Durante este crecimiento que afecta tanto a la longitud como al diámetro, se produce un remodelamiento de la íntima arterial.

La íntima arterial, desde el nacimiento y como respuesta a cambios hemodinámicos sufre cambios morfológicos englobados en el término general de "engrosamiento difuso de la íntima".

Estos cambios han sido estudiados en la aorta y en las coronarias y han sido considerados erróneamente como parte del proceso arterioesclerótico.

3) Arteria Femoral-Poplítea y Aorta torácica:

Son muy frecuentes placas y trombosis en la arteria **femoral**, en el canal de **Hunter** y en la arteria **poplítea** inmediatamente por encima de la articulación de la rodilla.

Las arterias **tibiales anterior y posterior** están a menudo ocluidas, pero en diferentes sitios: la posterior donde rodea el maleolo interno y la anterior donde se vuelve superficial y se transforma en arteria pedia.

La arteria **peronea**, que está rodeada de músculo, permanece generalmente normal mientras las otras arterias de mayor calibre están ocluidas pudiendo constituirse en el vaso de riego sanguíneo de la extremidad.

4) Carótidas internas:

5) Arterias vertebrales, basilar y del círculo de Willis

En las arterias cervicales y cerebrales, la distribución de la aterosclerosis es irregular como puede ser en otras arterias.

Primero aparece en la base del cerebro en las arterias carótidas, basilar y vertebrales.

La porción proximal de las carótidas internas en el cuello es un sitio de predilección especial. Las lesiones se concentran cerca de las bifurcaciones (10-12).

1.4. CAUSAS DE LA DESIGUAL DISTRIBUCION DE LAS PLACAS ATEROSCLEROTICAS. INSULTOS MECANICOS SOBRE LOS DIFERENTES VASOS

1.4.1 GENERALIDADES.

Necropsias efectuadas para estudiar las distribución de aterosclerosis en árboles arteriales indican que las placas muchas veces están situadas alrededor de las ramificaciones, vueltas y estrecheces, donde tal vez sean máximos algunos tipos de insulto mecánico.

Sin embargo, también se ha podido observar que algunas arterias o segmentos arteriales están siempre más intensamente afectados por la aterosclerosis que otros, sin manifiesta relación con incurvaciones ni ramificaciones.

Estas diferencias manifiestas de susceptibilidad se atribuyeron a diferencias metabólicas inherentes en los propios vasos, a insultos mecánicos locales especiales o características estructurales que pueden predisponer a determinadas arterias a enfermedad.

La pared arterial está bien dispuesta para adaptarse a insultos mecánicos, pero los límites de adaptabilidad pueden alcanzarse más fácilmente en algunos vasos que en otros (13).

1.4.2. INSULTOS MECANICOS SOBRE LOS VASOS :

Podemos separar los factores mecánicos en dos clases:

- a) Efectos del flujo sanguíneo
- b) Efectos de la presión sanguínea

1.4.2.1. EFECTOS DEL FLUJO SANGUINEO

1.4.2.1.1. Turbulencia : El flujo regular normal sobre una superficie, es un flujo laminar. En un vaso recto, la velocidad del flujo es máxima en el centro y mínima cerca de la pared, donde el contacto con la íntima origina una resistencia de fricción.

Las capas de líquido se deslizan suavemente unas sobre otras en la misma dirección cuando la relación entre **velocidad de flujo, diámetro de vaso, viscosidad** de la sangre, y **densidad** de la sangre reúne determinadas condiciones.

Pero, si se exceden valores críticos de intensidad de flujo o de diámetro del vaso, el flujo se vuelve **turbulento**. Una mayor parte de la energía de la sangre que circula se pierde en colisiones caóticas entre elementos circulantes, y entre éstos y la pared vascular: como consecuencia, pueden producirse vibraciones del líquido y del vaso que lo contiene.

Tales trastornos tienden a producirse en lugares de cambio brusco de configuración geométrica o de diámetro.

Y así se origina turbulencia cuando la sangre penetra bruscamente en una dilatación.

Los "soplos" audibles que acompañan a estenosis y aneurismas arteriovenosos corresponden a vibraciones resultantes de turbulencia del flujo.

La disrupción a nivel de orificios de ramas y curvas normales es más difícil de demostrar, pero cabe pensar que existe en mayor o menor grado. El flujo pulsátil normal, que acompaña a los cambios de intensidad del curso, puede causar también trastornos focales pasajeros de turbulencia durante alguna parte del ciclo cardiaco.

Anormalidades del flujo laminar originan engrosamientos de la íntima y formación de placas ateroscleróticas, favoreciendo la creación de trombos por la íntima, modificando la permeabilidad endotelial, o estimulando células de la íntima o de la media para que proliferen y formen acúmulos celulares subendoteliales locales.

Las plaquetas sólo se adherirían si el endotelio está esfacelado, pero no se adhieren a células endoteliales en situación normal (14-16).

1.4.2.1.2. Deslizamiento y arrastre :

Aún cuando el flujo sea laminar, el curso de la sangre tiende a ejercer una fuerza de arrastre sobre la superficie interna del vaso en dirección del curso hemático.

Las capas más externas de media y adventicia están sujetas por los tejidos periarteriales y por puntos de fijación.

Como la media fija es relativamente compacta y sus elementos están más firmemente unidos que los de la íntima, es posible que la media resulte menos deformable que la íntima.

Esta última tiende a desplazarse en relación con la media, produciéndose despegamiento, deslizamiento o fruncimiento del endotelio.

De hecho, el endotelio parece unido a componentes del compartimento subendotelial por un sistema de fijaciones de líquido focal resistente y difuso adaptado

INTRODUCCION

para evitar el deslizamiento, al paso que asegura la flexibilidad necesaria.

Las diferencias locales de esfuerzo de deslizamiento dependen principalmente de la rapidez del flujo y de la presión lateral.

Tales tensiones son máximas en las partes más externas de las curvas y alrededor de ramificaciones.

Las fuerzas de arrastre que acompañan al aumento de velocidad del flujo tienden a lesionar el endotelio.

La frecuencia de mitosis en células endoteliales está relativamente aumentada alrededor de las bocas de la rama, indicando un mayor recambio de células a estos niveles.

Los que admiten cierta relación entre trombosis y aterosclerosis insisten en que la formación de placas y la acumulación de plaquetas ocurren en lugares donde es intensa la fuerza de deslizamiento.

Las placas en realidad se depositan de manera preferente, en los puntos de ramificación, en zonas de intensidad de flujo relativamente baja.

Las moléculas de baja densidad serían más abundantes cerca del endotelio (17-19).

1.4.2.2. EFECTOS DE LA PRESION :

La presión de distensión de la sangre origina fuerzas que actúan alargando los vasos y aumentando su diámetro. La fuerza que actúa aumentando el diámetro tiende a desgarrar el vaso abierto en una dirección tangencial a su circunferencia y es casi proporcional a su radio y a la presión de distensión. En esto se basa la ley de Laplace.

Esta tensión es máxima donde el radio es más elevado.

Y así la tensión es máxima en la parte interna de una curva donde la pared es casi plana (radio efectivo muy amplio) por las curvaturas opuestas del cilindro arterial y de su encorvadura.

Una situación similar de aumento de tensión existe en la boca de una rama oblicua opuesta al borde agudo.

Willis insistió en la contribución de la tensión tangencial a las localizaciones preferenciales de la aterosclerosis a estos niveles, así como antes de las coartaciones.

Un aumento de tensión mural pudiera favorecer la aterogénesis haciendo que la íntima estirada fuera más permeable a sustancias circulantes que pudieran tender a acumularse.

El estiramiento aumenta el paso de albúmina y lípidos en muestras de aorta de perro in vitro.

El aumento de tensión también pudiera ser el estímulo para la proliferación de la íntima que acompaña a las dilataciones arteriales, las curvas y las ramificaciones de las arterias.

Finalmente, un aumento de tensión pudiera alterar el estado de la media, dificultando el metabolismo de la media y cambiando la composición de su tejido fibroso.

Cabe imaginar que tales trastornos faciliten la aterosclerosis (20).

1.4.3. SIGNIFICACION FUNCIONAL DEL ENGROSAMIENTO LOCAL DE LA INTIMA.

La proliferación fibrocelular de la íntima puede ser una respuesta a diversos tipos de tensión mecánica como compresión, tracción o vibración.

Cuando se presenta, el engrosamiento origina cambios en el metabolismo y permeabilidad locales favoreciendo la penetración de sustancias que estimulan aún más la proliferación. Y así los lípidos pueden iniciar la proliferación, acelerar el proceso o transformar una respuesta adaptativa uniforme de la íntima en una lesión degenerativa aumentando así el círculo vicioso.

No obstante, las tensiones hemodinámicas en zonas determinadas, así como la diferente geometría de algunos vasos, no siempre explican la presentación de aterogénesis en determinados segmentos arteriales.

Y así sorprende que las arterias coronarias suelen estar más enfermas que otras arterias de calibre similar en el mismo árbol arterial y, a la inversa, que muchos individuos tienen poca o ninguna aterosclerosis coronaria a pesar de una enfermedad aórtica relativamente grave.

Tampoco las curvas, las ramificaciones o los cambios de calibre explican la gravedad generalmente mayor de la aterosclerosis en la aorta abdominal, comparada con la porción torácica del mismo vaso; ni tampoco las muchas placas que se producen en todos los vasos sin relación demostrable con bocas, ramificaciones o curvaturas (17).

1.4.4. TENSION MECANICA Y ADAPTABILIDAD DE LA MEDIA

La pared arterial está formada de tejido conectivo activo. Al tener a su cargo una carga esencialmente mecánica, requiere metabolitos circulantes para cubrir sus necesidades energéticas inmediatas y permitir la adaptación a largo plazo a las características de la presión arterial y del flujo de la sangre.

La disposición de los componentes de la media, la profundidad de penetración de la media por los vasa vasorum, su composición, y la organización y estructura de los

engrosamientos subendoteliales reflejan, en gran parte, una respuesta ordenada a las tensiones mecánicas y sus cambios.

En condiciones normales, fuerzas mecánicas relacionadas con la presión tienden a deformar la pared arterial longitudinalmente, radialmente y circunferencialmente.

La tensión tangencial es casi proporcional a la presión y al radio del vaso; tanto el espesor como la composición de las paredes arteriales se han relacionado con la tensión circunferencial, tendiendo, en general, a mantenerse dicha tensión tangencial dentro de ciertos límites.

Las arterias de gran diámetro, tienen paredes gruesas con abundantes fibras de colágena y de elastina, sosteniendo tensiones totales relativamente elevadas.

Las pequeñas arterias, sostienen tensiones menores por sus radios más reducidos, aunque estén distendidas por una presión casi igual; consecuentemente tienen las paredes más delgadas conteniendo poca proteína fibrosa.

En las grandes arterias, la estrecha asociación entre colágena y elastina de la media explica la forma de las curvas de presión - volumen.

La colágena es relativamente poco extensible, pero tiene gran fuerza tensil, mientras que la elastina es mucho más extensible, pero no posee mucha resistencia.

En aortas fijadas mientras estaban distendidas, aumentando los valores de presión desde casi cero hasta valores diastólicos muestran un enderezamiento progresivo de las laminillas de elastina aórtica y una dispersión creciente, con alineamientos cada vez mayor de las fibras colágenas.

Con presiones fisiológicas, las fibras de colágena, de elastina, y de músculo liso, están orientadas en dirección casi circunferencial .

INTRODUCCION

En las grandes arterias, la pared está netamente destinada a conservar un diámetro relativamente fijo sean cuales sean los aumentos de presión más allá de los valores normales.

La estrecha relación de las fibras orientadas de colágena y de elastina dentro de la media aórtica también constituyen una característica adaptativa de importancia, que protege la función mecánica integrada de toda la pared.

Las fibras de colágena circunferenciales, resistentes, y relativamente poco distensibles, limitan la distensibilidad, proporcionando la mayor reacción o resistencia a las fuerzas tensiles tangenciales con presiones normales.

La red de fibras de elastina, de resistencia tensil mucho menor que las de colágena, pero de mucha mayor extensibilidad, sirven para distribuir las fuerzas mediales de manera más uniforme.

Las variaciones cíclicas y las inestabilidades transitorias intermitentes normales están distribuidas de forma que fibras y células funcionan con máxima eficacia, evitando más que propagando las imperfecciones estructurales. Esto puede tener importancia para evitar la rotura vascular.

Muchos sistemas mecánicos, tanto naturales como sintéticos, utilizan dicha estrecha asociación de dos materiales complementarios, de fuerza y capacidad de deformación diferentes, para lograr una mejor adaptabilidad.

Las células musculares lisas arteriales pueden contraerse, relajarse, hipertrofiarse o proliferar, modificando así la plasticidad y la extensibilidad.

También elaboran la colágena y la elastina necesarias para conservar la integridad funcional de la pared arterial y asegurar su adaptabilidad a corto y largo plazo.

Los datos que demuestran que el recambio de colágena y elastina es mucho más rápido de lo que se había sospechado indican que las posibilidades de adaptación parecen ser considerables.

1.4.5. SUSCEPTIBILIDAD AUMENTADA DE LA AORTA ABDOMINAL

Los segmentos aórticos torácico y abdominal en el hombre difieren tanto estructuralmente como por su riego sanguíneo.

Estas diferencias pueden ser la base de las diferencias observadas en la enfermedad aterosclerótica de estos segmentos.

Aunque el espesor de la media aórtica humana corresponde a su diámetro, una pared aórtica de mamífero de dicho espesor debiera estar provista de muchas más **unidades laminares** que las existentes en la aorta abdominal de hombre.

Así, la tensión de la media por **unidad laminar** en la aorta abdominal del hombre es mayor que en la aorta torácica o en las aortas abdominal o torácica de la mayor parte de las demás especies.

Además, el número total de **unidades laminares** en una aorta abdominal del adulto, por lo menos a mitad de camino entre las arterias renales y la bifurcación, solo es de unas 29.

Teniendo en cuenta que éste parece ser el número máximo de **unidades laminares** que se encuentran en la media aórtica avascular de mamíferos, (de hecho, no hay vasa vasorum en la media aórtica abdominal del hombre), estaría la media aórtica abdominal humana en inferioridad estructural.

El espesor de su pared y la tensión medial corresponden a su diámetro, pero el número de sus **unidades laminares**, en comparación con otros mamíferos, es pequeño

para su grosor.

Cada una de sus **unidades laminares** es relativamente amplia y resiste una tensión media mayor calculada que la de la aorta torácica.

Otras medias aórticas de mamíferos, de espesor y de tensiones altas por capa comparables tienen más **unidades laminares** y poseen vasa vasorum en la media.

Probablemente, la aorta abdominal humana se alimenta por perfusión a través de la íntima, aunque su espesor es mucho mayor que la "profundidad crítica" o zona avascular de una aorta de mamífero con vasa vasorum en la media.

Estas limitaciones hacen que la aorta abdominal sea menos adaptable para un aumento de insultos mecánicos, pudiendo estar aumentada la filtración de algunas sustancias y metabolitos.

El aumento en contenido de colágena de la pared de la aorta abdominal humana puede reflejar su nutrición relativamente inadecuada, e interferir en el aclaramiento medial adecuado del filtrado que atraviesa la íntima (18- 25).

1.4.6. VULNERABILIDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

La participación selectiva de las coronarias, en comparación con otras arterias de calibre similar, puede guardar relación con algunos límites de adaptabilidad de las coronarias a los esfuerzos de la media.

Datos obtenidos en el laboratorio sugieren que las paredes de las coronarias en el adulto, incluso sin aterosclerosis, son diferentes en arquitectura y composición de las paredes de otras arterias principales.

La colágena de la media casi siempre es mucho más abundante en las coronarias que en las arterias renales principales de un mismo individuo, a pesar de las tensiones

estáticas más altas calculadas para la media en las arterias renales.

Análisis químicos también demuestran un valor más alto de la proporción entre colágena y elastina en arterias coronarias que en arterias renales o en la aorta del perro, y proporciones mayores de colágena y elastina en las coronarias que en la aorta del hombre.

Hay diferencias sexuales en resistencia tensil y cohesión de colágena, pudiendo las diferencias hormonales condicionar la intensidad de producción de proteínas fibrosas en las arterias y la producción de colágena en respuesta a un estímulo mecánico como la hipertensión.

Las diferencias individuales en cuanto a enfermedad coronaria también podría relacionarse con diferencias en la tensión que sufre la media coronaria debido a modificaciones de la función cardíaca.

Y así, durante períodos prolongados de tiempo, frecuencias cardíacas persistentemente altas, bajas, o irregulares, asociadas con cambios a largo plazo en el tipo de flujo coronario y resistencia de la media, pudieran asociarse con modificaciones estructurales arteriales, que acabarían por exceder los límites de la adaptabilidad de la media coronaria.

El estado físico deficiente, pudiera tener como consecuencia un aumento global de la frecuencia cardíaca, y también "tensiones" sociales y psicológicas podrían actuar sobre la pared coronaria modificando la dinámica cardíaca y alterando el metabolismo o el equilibrio hormonal (26)(27).

1.5. MECANISMOS BASICOS DE ATEROSCLEROSIS

1.5.1. TEORIAS PATOGENETICAS.GENERALIDADES.

Los primeros intentos de elucidar la patogenia de la aterosclerosis se vieron limitados por la tecnología de la que se disponía en la época, basándose una gran parte del trabajo en la inspección ocular de piezas post-mortem. Esto hizo inevitable que el trabajo se enfocara más hacia las consecuencias de la aterosclerosis que en su forma de inicio.

Sin embargo mucho debemos a estos primeros investigadores, ya que muchos de los últimos trabajos en este campo se basan en sus observaciones e hipótesis en lugar de sustituirlas por otras.

El siglo XIX fue el período en el que se demostró que bajo muchas de las enfermedades principales, sobre todo infecciosas, subyacía una sola causa. Esto pudo haber producido en los responsables de la cardiología la expectativa de una etiología unifactorial para la aterosclerosis.

Los grandes avances en el campo de la anatomía patológica experimental, la bioquímica y la biología celular y el creciente convencimiento de que una enfermedad puede tener una etiología multifactorial han ayudado a establecer un modelo integrado de la patogenia de la aterosclerosis.

1.5.2. DIFERENTES ETAPAS:

El primer eslabón en la cadena que conecta el colesterol con la aterosclerosis se forjó en 1841, cuando Vogel demostró la existencia de colesterol en la placa aterosclerótica.

Esta observación, tan significativa a posteriori, recibió una atención relativamente limitada, ya que por aquel entonces nadie conocía ni el origen de la propia placa ni el de sus constituyentes.

1.5.2.1. Teoría de la "incrustación trombogénica"

En 1844, después de la publicación de Vogel, Carl von Rokitansky propuso una base trombogénica para la aterosclerosis.

Sugirió que la clave del proceso aterogénico se hallaba en la deposición de una "membrana vascular externa" en las paredes de los vasos sanguíneos que procedía de la sangre y cuyo componente principal era la fibrina.

Consideraba este depósito como un proceso secuencial en el cual se iban depositando capa tras capa de fibrina, pasando posteriormente por un proceso de endurecimiento u "osificación". En las descripciones de von Rokitansky sobre la estructura de las placas ateroscleróticas también se indica la presencia de "glóbulos grasos" y "gránulos de colesterol". Especuló que la placa blanda formada por estos depósitos tendría tendencia a la ruptura por efecto de la presión sanguínea y que esta ruptura promovería depósitos de fibrina posteriores (28)(29) .

1.5.2.2. Teoría de la "respuesta a la lesión"

En 1853 el anatomopatólogo alemán Rudolf Virchow expresó la opinión de que el material descrito por Rokitansky era de origen subendotelial y, por tanto, no podría proceder de depósitos sanguíneos. Sostenía que la base principal como causa de aterogénesis era la lesión endotelial.

Consideraba que la respuesta a la lesión era una secuencia de inflamación y proliferación celular, cuyo resultado era la formación de la clásica placa aterosclerótica.

Sugirió Virchow que la formación de esta placa se completaba con la "imbibición" con material sanguíneo capaz de penetrar en el endotelio lesionado; suponía que el acúmulo de estos constituyentes daba lugar a una "desestructuración" de los tejidos arteriales.

Estos comentarios, dado el prestigio de Virchow, minaron seriamente la teoría de Rokitansky.

Resulta curioso que habiendo criticado la teoría de Rokitansky, Virchow propusiera la captación de materiales de la sangre.

En realidad la diferencia era de matices: Virchow consideraba este hecho como secundario, mientras Rokitansky lo contemplaba como eje central (30).

1.5.2.3. Hipótesis lipídica

Al margen del problema de identidad de los "constituyentes sanguíneos", el principal avance se registró en 1908.

Por aquel entonces Ignatowski estaba estudiando los efectos de una dieta rica en proteínas en los conejos, observando que algunos de estos animales desarrollaban lesiones ateroscleróticas.

La alimentación de estos animales, rica en proteínas, consistía en carne, huevos y leche, y por tanto también rica en grasas.

Todo ésto suscitó el interés por la influencia de la dieta en el desarrollo de la aterosclerosis.

Stuckey en 1910 estableció que las alteraciones ateromatosas no estaban producidas por proteínas. Sus resultados centraron la atención sobre el papel de los lípidos en este proceso y en 1913, Anitschow y Chalatow demostraron que la

alimentación con colesterol puro podía producir en los conejos lesiones idénticas a las descritas previamente por Ignatowski.

La característica principal de la "teoría lipídica" expresada por Anitschkow era que las lesiones de aterosclerosis surgían por infiltración lipídica directa de la pared arterial.

Afirmaba que, "en base a los resultados experimentales, se puede considerar como definitivamente establecido que una alteración del metabolismo del colesterol es de importancia decisiva por lo que respecta a la génesis de la aterosclerosis".

Este primer trabajo sentó las bases de la teoría lipídica de la aterogénesis.

Trabajos posteriores de Davis en 1937, Carl Muller en 1938, el Estudio Framingham, iniciado en 1948, Goman en 1950 y las publicaciones de Albrink y Man en 1959 ayudaron a establecer que la elevación de los lípidos séricos, especialmente la hipercolesterolemia, era el factor clave en la patogenia del ateroma (31-36).

1.5.2.4. Teoría plaquetaria

En 1946, Durguid hizo resurgir la teoría de Rokitansky. Supuso que la base de la alteración aterosclerótica era la formación de un trombo plaquetario. Suponía que la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular daba lugar a la formación de un trombo que posteriormente se organizaba.

En la zona inicial se producirían otras trombosis posteriormente, dando lugar a un círculo vicioso de lesión microscópica, trombosis, organización y reparación, que eventualmente daría lugar a un engrosamiento de la íntima de la pared arterial.

Aunque la visión de Duguid se basaba en la teoría de von Rokitansky, también tomaba algo de la teoría de Virchow, considerando que el proceso aterosclerótico se producía en "respuesta a la lesión" (31).

1.5.2.5. Hipotesis monoclonal

A principios de los años 1970 se abrió otra línea cuando Earl y Jhon Bendit, en colaboración con Moss, publicaron los resultados de sus estudios sobre la proliferación de las células musculares lisas en la aterosclerosis.

Todo comenzó cuando el microscopio electrónico reveló la composición celular de la placa, demostrando que el casquete celular y fibroso que recubre los restos ricos en colesterol no contenía fibroblastos, sino células musculares lisas semejantes a las de la pared arterial normal.

Se pensó que la placa humana contenía pocos lípidos en su estadio inicial y, por consiguiente, no podía considerarse que la insudación de lípidos fuera el factor desencadenante.

Las lesiones empezarían por la aparición de acúmulos excesivos y circunscritos de células musculares lisas en la íntima.

Había que explicar cuáles eran las causas que iniciaban y daban lugar al crecimiento de esas acumulaciones.

Después de haber trabajado con varios modelos de aterosclerosis animal, en 1967 Benditt y Moss comenzaron a estudiar la aterosclerosis en los pollos.

En estos animales ya Pick, Stamler y Katz, habían descubierto que el desarrollo de las lesiones grasas de las arterias del pollo producidas tras una dieta de colesterol podían prevenirse administrando una hormona estrógena.

Su hallazgo dio lugar a que se ensayara el efecto de la administración de esta hormona en algunos enfermos varones con enfermedad coronaria, a fin de prevenir una segunda oclusión.

Cuando Moss y Benditt observaron al microscopio electrónico las arterias de los pollos que habían sido alimentados con colesterol y tratados con estrógenos no se parecían a las lesiones ateroscleróticas en el hombre.

Parecían estar formadas por células repletas de grasa, derivadas de los macrófagos sanguíneos, sin nada que hiciera pensar en la posible proliferación de las células musculares lisas, sin observar en ninguno de los casos las placas elevadas características de la enfermedad humana.

En cambio, en los pollos que no habían recibido ninguna dieta especial se desarrollaba una enfermedad arterial cuyas lesiones tenían un sorprendente parecido con las placas de la aterosclerosis coronaria humana.

De hecho, esta enfermedad que se presenta espontáneamente en el pollo ya había sido descrita en la literatura, pero la atención se había puesto primordialmente en la enfermedad experimental producida por el colesterol y se había tendido a ignorarla.

A partir de entonces observaron los estadios más precoces de la formación de la placa en los pollos jóvenes no tratados, y encontraron que la primera alteración que se observa es la aparición de pequeños grupos celulares en la íntima, normalmente poblada solamente por varias células ocasionales.

Supusieron que una o unas cuantas células habrían emigrado de la media a la íntima, y su lenta proliferación había producido los acúmulos celulares. En estas lesiones primitivas no había pruebas de depósito de colesterol.

Es más tarde cuando aparecían las células degeneradas o muertas, los detritus intercelulares y los depósitos de colesterol, desconociéndose cuál era la causa capaz de iniciar la multiplicación y degeneración de estas células hasta formar la placa fibrosa.

Las células que poblaban la placa espontánea en su periodo precoz se diferenciaban de las células normales de la pared arterial.

Estaban dispuestas de un modo diferente, parecían ser de tamaño más pequeño y no tenían uniones intercelulares.

A diferencia de las células normales de la media, fabricaban mayores cantidades de colágeno que de elastina.

Las lesiones primitivas desarrollaban vacuolas grasas cuando los pollos se alimentaban con colesterol, en tanto que las células normales contiguas de la pared arterial no desarrollaban dichas vacuolas.

Supusieron que el diferente comportamiento observado entre las células de la pared arterial y las células de las placas de los pollos se debiera a algún cambio metabólico relacionado con el traslado de las células a su nueva localización.

Simularon una lesión abriendo una pequeña sutura en la pared arterial que daba lugar a la formación de un trombo alrededor de la parte de la sutura en contacto con la sangre y se observó que las células musculares lisas emigraban desde la media al interior del trombo, donde se multiplicaban.

Estas células tenían todas las características de las células musculares lisas normales de la media, entre las que se contaba la formación de elastina y el desarrollo de uniones intercelulares.

Eran muy distintas de las células musculares lisas modificadas observadas en las lesiones espontáneas de los pollos.

Hasta entonces se había dado por cierto que dichas células eran los fibroblastos que proliferaban para reparar la herida, de acuerdo con la idea de que las células

INTRODUCCION

aparecían en respuesta a la irritación y, a pesar de que el microscopio electrónico había demostrado que las células eran musculares lisas, nadie se atrevía a ponerlo en duda.

El estudio de las lesiones espontáneas y de las inducidas por sutura subrayaban la naturaleza poco común de las células que forman la placa espontánea, las cuales podrían tener uno de estos dos orígenes:

a) procederían de la pequeña población celular que en ocasiones se ve en la media normal y que empezara a proliferar bajo el efecto de un determinado estímulo, quizá relacionado con la lesión.

b) procederían de las células musculares lisas que hubieran sufrido una mutación.

Si se trataba de células alteradas genéticamente, sería de esperar que todas las células de una placa determinada fueran monoclonales, es decir derivaran de una sola célula mutada, como las células de un tumor benigno.

Por el contrario, si la placa se originaba en respuesta a una lesión o a algún otro estímulo, era de suponer que su efecto se hiciera notar en muchas células normales al mismo tiempo, en cuyo caso las células de la placa serían policlonales.

Los Benditt avanzaron la hipótesis de que esta proliferación selectiva era el resultado de una mutación genética.

La teoría de la proliferación monoclonal de la aterogénesis se basaba en la observación de que, mientras las arterias normales eran heterocigotas para la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, las placas ateroscleróticas eran curiosamente homocigotas.

El apoyo para esta proposición vino dado por la demostración de que las gallinas infectadas con virus del herpes simple iban a desarrollar lesiones ateroscleróticas.

Pearson y colaboradores publicaron en 1975 hallazgos similares, pero Thomas y

colaboradores disientían.

En 1983 Thomas y Klin publicaron que la aparición del músculo liso monoclonal era un hecho relativamente tardío en la progresión de ateroma, sugiriendo que ocurría como parte de un proceso de "selección natural" más que como una mutación patogénica.

La carencia de modelos animales impidió la ulterior exploración de esta hipótesis, por lo que por el momento el tema de la proliferación monoclonal sigue siendo una cuestión abierta.

Para Benditt parece razonable admitir que las placas de aterosclerosis son monoclonales, postulando la existencia de alguna circunstancia que confiere a una determinada células alguna ventaja sobre sus semejantes, consiguiendo que su progenie domine sobre las demás.

La causa comúnmente aceptada para explicar la aparición de esta ventaja selectiva en unas células del organismo es una alteración de su aparato genético, es decir, **una mutación**.

Para Benditt y Benditt la proliferación de las células musculares lisas en la aterogénesis está más relacionada con una neoplasia que con la fase de reparación que sigue a una lesión.

Según esta teoría, Benditt describe tres etapas en la patogenia de la aterosclerosis:

A) Se produciría la mutación de una célula de la pared arterial.

B) Determinados factores o circunstancias, facilitarían la expresión de este aumento selectivo de la capacidad de proliferación producida por la mutación, y permitirían que la masa celular aumentara de tamaño.

INTRODUCCION

Si no existiera algún otro factor que estimulara su multiplicación y confiriera a las células alteradas la oportunidad de realizar su capacidad anómala de crecer, sería posible que la mutación no llegara nunca a formar una placa.

C) En una tercera etapa aparecerían las complicaciones. La tendencia de las células a degenerar, y de las lesiones compuestas de dichas células a romperse y a ulcerarse, es compatible con la presencia de una población anómala.

Así pues, según esta teoría deberían considerarse como posibles causas de la aterosclerosis todas las capaces de provocar mutaciones o de favorecer la expresión de dichas mutaciones.

Entre los factores desencadenantes podría incluirse circunstancias de tipo genético que darían lugar a una tendencia excesiva a las mutaciones, y las extrínsecas, como los mutágenos químicos, los virus y, posiblemente, también las radiaciones ionizantes.

Las circunstancias que pueden promover el desarrollo ulterior de las placas de aterosclerosis son las que favorecen la multiplicación celular, como determinadas lesiones físicas o químicas.

El valor principal de la hipótesis monoclonal se debe a que aporta un esquema nuevo que permite plantear nuevos interrogantes acerca del papel que desempeñan los conocidos factores de riesgo: cigarrillos, hábitos dietéticos, alteración de los lípidos en sangre (de origen genético o dietético) y la hipertensión arterial (37-41).

1.5.2.6. Teoría de la insudación

Esta hipótesis afirma que la infiltración lipídica de las paredes de los vasos sanguíneos es la causa principal de la aterosclerosis.

La teoría de la insudación es consecuencia de dos hechos fundamentales: uno

positivo y el otro negativo.

El positivo es la relación constante que existe entre la elevación crónica del colesterol sérico y la producción de lesiones ateroscleróticas progresivas.

Esta elevación del colesterol sérico puede ser de origen endógeno como resultado de factores genéticos o por enfermedades metabólicas tales como nefrosis "lipídica" o el hipotiroidismo, pero también puede ser de origen exógeno producido por el efecto prolongado de una dieta rica en grasas y colesterol.

Igualmente verdadera es la relación inversa, es decir, si el colesterol sérico se mantiene a niveles bajos en humanos, y en la gran mayoría de especies de mamíferos, entonces la aterosclerosis se vuelve rara.

Los datos en que se apoyan estas relaciones se han obtenido de muchos tipos de estudios, epidemiológicos, geográficos y anatomopatológicos, de las placas ateroscleróticas.

Estas relaciones también se apoyan en experimentos clinicopatológicos y, más recientemente, en investigaciones de biología molecular.

En general, los resultados de todas estas investigaciones son complementarios y ofrecen datos evidentes de que las sustancias que pasan a la íntima de la arteria en cantidades excesivas por insudación, son las lipoproteínas de baja densidad.

Cuando estas macromoléculas están presentes en el suero con un elevado contenido de colesterol, con el tiempo aparece una placa aterosclerótica que de manera progresiva acaba por producir un tipo de placa que conduce a manifestaciones clínicas, incluyendo cardiopatía isquémica.

Resulta curioso recordar que unos cincuenta años antes, Anitschkow, había

propuesto un mecanismo similar.

El otro hecho, **de tipo negativo**, que explica la mayor aceptación de la teoría de la insudación consiste en que muchos patólogos no han podido encontrar un número suficiente de microtrombos en los lugares esperados y en el momento indicado para que se inicie la formación de la lesión inicial progresiva de la aterosclerosis. Esta oposición a la teoría de la incrustación, se apoya de alguna manera en datos experimentales recientes que muestran claramente que, incluso lesiones endoteliales extensas producidas por un catéter provisto de balón u otras manipulaciones experimentales que destruyen la íntima, no apoyan el desarrollo de un trombo mural progresivo ni la formación de la típica placa ateromatosa.

Como más adelante se indicará, se produce una acumulación de plaquetas con fibrina y leucocitos y cierta proliferación de células musculares.

Sin embargo, a menos que esté presente una hipercolesterolemia sostenida, estas lesiones proliferativas tienden a regresar por completo y la íntima de la arteria se restaura casi a lo normal (42) (43).

1.5.2.7. Hipótesis de la lesión endotelial

En esta hipótesis se proponía que la lesión del endotelio vascular era la base del proceso aterogénico. La adhesión de plaquetas a la zona de lesión endotelial daría lugar a la liberación de factor de crecimiento de origen plaquetario y otros mitógenos que a su vez promoverían la multiplicación de las células musculares lisas de la íntima y la síntesis de una matriz extracelular de fibras elásticas, colágeno y proteoglicanos por estas células.

La posterior activación de los monocitos/macrófagos y de las células musculares

lisas conduciría al desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas.

El acúmulo de lipoproteínas en dichas lesiones se consideraría como un fenómeno secundario.

Aunque los datos de estudios animales que apoyan esta secuencia de sucesos son abundantes, los ponentes de esta teoría se enfrentan a dos hechos que más bien la debilitan.

En primer lugar, era difícil explicar el acúmulo excesivo de lípidos en las placas ateroscleróticas si era simplemente una consecuencia pasiva del desarrollo del ateroma.

En segundo lugar, es preciso elaborar una teoría de la lesión endotelial para explicar cómo tiene lugar dicha lesión, sobre todo porque con frecuencia no se han obtenido datos morfológicos de lesión endotelial en las lesiones incipientes.

Russell Ross y Jhon Glomset avanzaron un poco más en el concepto de lesión endotelial "funcional".

Propusieron que la "debilitación" del endotelio lesionado daría lugar al acúmulo de LDL y plaquetas en tejidos subendoteliales, lo que a su vez estimularía la producción de las células musculares lisas con proteoglicanos con alta afinidad por las LDL que promoverían la captación por los macrófagos y su retención en la pared arterial (44) (45).

1.5.2.8. Hipótesis unificada

En la actualidad las dos teorías patogenéticas, **Lipídica y Endotelial**, que antes se consideraban opuestas, están en proceso de combinarse en una teoría unificada acerca de la patogenia de la aterosclerosis.

Según esta teoría, la insudación de suero hiperlipidémico con su carga de

INTRODUCCION

colesterol contenido en la fracción lipoproteica de baja densidad, es un elemento importante en la patogenia y, en la mayor parte de las circunstancias, es el factor predominante en la determinación de la formación de placas ateromatosas progresivas.

Por otra parte, a menudo, la lesión endotelial también desempeña un papel importante en la aceleración del proceso aterogénico ya que produce una incrustación de plaquetas y monocitos, que a su vez estimulan proliferación de células musculares lisas de la íntima y de la media de la arteria por medio de péptidos liberados por estas células y otros elementos celulares.

Con esta teoría unificada, es posible explicar el sitio o sitios más comunes de formación de placas ateromatosas, así como los raros casos en los que se presentan placas ateroscleróticas de importancia clínica en pacientes jóvenes que no presentan elevación importante de las lipoproteínas, ni otros factores de riesgo tales como el tabaquismo o presión arterial no tratada .

Otra razón para incluir la lesión endotelial de la arteria y la acumulación de plaquetas en teorías de la aterogénesis es la evidencia creciente de que la hipercolesterolemia por sí misma aumenta la permeabilidad y el daño endotelial, produciéndose un círculo vicioso que aumenta y sostiene la lesión endotelial por cualquier otra causa y llega a producir la formación de una placa progresiva.

Hoy sabemos que uno de los mecanismos por los cuales el tabaquismo y la hipertensión arterial actúan como factores de riesgo a nivel celular es el daño endotelial que producen (31)(46).

1.6. PRINCIPALES ACONTECIMIENTOS EN EL DESARROLLO DE LAS LESIONES ATEROSCLEROTICAS TEMPRANAS.

En el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas los principales acontecimientos secuenciales serían:

- * Células endoteliales, estrés hemodinámico**
- * Interacción entre la pared arterial y las células hemáticas**
- * Proliferación de tejido conjuntivo y las células musculares lisas arteriales.**
- * Factor de crecimiento de las células musculares lisas de la íntima. Implica ción de las prostaglandinas**
- * Entrada y acumulación de lipoproteínas**
- * Síntesis de tejido fibroso**

1.6.1. CELULAS ENDOTELIALES, ESTRES HEMODINAMICO

Las zonas de ramificación de la aorta y otras áreas donde se suelen desarrollar placas ateroscleróticas son zonas de un mayor daño endotelial.

Utilizando albúmina marcada con yodo y azul de Evans, se demostró en conejos jóvenes y cerdos un aumento en el paso de proteínas en zonas en las que también se verifica una mayor captación de colesterol libre y esterificado.

En estas mismas zonas arteriales, Bjorkerud y Bondjers demostraron que las células endoteliales sufren una desvitalización, usando técnicas de tinción de exclusión supravital.

Wright encontró que la actividad mitótica estaba aumentada, y Caplan y Schwartz mostraron un aumento en el recambio de células endoteliales.

INTRODUCCION

Todo ello sugiere que puede haber un aumento en el daño y en el recambio endotelial en las zonas donde se desarrollan lesiones ateroscleróticas.

Estudios de microscopía electrónica y de transmisión de estas localizaciones, evidencian cambios en la forma de las células endoteliales, defectos de las uniones endoteliales y frecuentemente descamación de las células endoteliales, que sugieren lesión.

Es importante señalar que, a pesar de datos convincentes que favorecen el concepto de lesión en el origen de la aterosclerosis, los cambios señalados no siempre dan lugar a la formación de placas ateroscleróticas ni dichos cambios han sido siempre identificados en zonas donde las lesiones ateroscleróticas se suelen desarrollar.

Existirían dos mecanismos implicados en el origen de daño vascular focal y continuo.

En primer lugar es el insulto endotelial directo ocasionado por factores hemodinámicos; así, Wesolowski et al, mediante modelos hidráulicos experimentales de varios patrones de flujo, y, posteriormente, Ku et al, predijeron que las zonas de máxima turbulencia en el árbol arterial humano serían las predilectas para el desarrollo de aterosclerosis.

El segundo mecanismo está relacionado con la interacción de elementos formes de la sangre, como plaquetas y macrófagos, con la pared vascular en las zonas de turbulencia.

Sin embargo, como estos mismos mecanismos operan tanto en individuos susceptibles como no susceptibles, dichos factores hemodinámicos deben operar en concierto con otros mecanismos.

En el animal de experimentación, otros muchos factores de irritación vascular pueden potenciar el proceso de insulto endotelial, tales como la hipertensión, aminas vasoactivas, sales biliares, tiouracilo e inmunocomplejos circulantes.

También otros factores de riesgo conocidos de la aterosclerosis, como irritantes químicos del humo del tabaco y dietas ricas en colesterol y ácidos grasos, pueden inducir daño endotelial.

Del mismo modo, dietas deficientes en vitamina E, que dan lugar a la autooxidación y oxidación microsomal de esteroides y ácidos grasos.

Estudios recientes han demostrado cómo los esteroides oxigenados, los ácidos grasos poliinsaturados y sus hidroxiperóxidos lesionan las células endoteliales e inician el proceso de inflamación.

Los ácidos grasos actuarían a través de hidroxiperóxidos en lugar de endoperóxidos, ya que la aspirina no inhibe su efecto.

La vitamina E, que inhibe las lipooxigenasas, podría prevenir la lesión endotelial por dicho mecanismo.

Las características focales de las lesiones favorecen la idea del papel primordial del estrés hemodinámico en la producción de las lesiones, predisponiendo a la deposición lipídica y a las respuestas proliferativas (44)(47-52).

1.6.2. INTERACCIONES ENTRE LA PARED ARTERIAL Y LAS CELULAS HEMATICAS.

Diversos estudios han revelado que las plaquetas y otros elementos formes de la sangre intervienen en las lesiones endoteliales primarias, en zonas vasculares donde

existen turbulencias.

El análisis de la superficie endotelial de vasos de cerdos, conejos, ratones y palomas y de seres humanos jóvenes que murieron repentinamente, mostraban grupos de elementos formes, sobre todo plaquetas adherentes y leucocitos en la superficie del endotelio cerca de los sitios donde se desarrolla la aterosclerosis.

Kniker y Cochrane observaron que los inmunocomplejos circulantes, proagregantes plaquetarios en el conejo, producen lesiones focales en las zonas de turbulencia de la aorta.

En los vasos de la microcirculación se ha demostrado que los agregados plaquetarios inducen lesión vascular focal.

Ciertas sustancias provenientes de las plaquetas activadas, pueden dañar la pared vascular, como la serotonina, el difosfato de adenosina, la adrenalina, la histamina (en algunas especies) y una proteína catiónica que puede incrementar la permeabilidad vascular.

Además, las plaquetas pueden liberar un material de tipo prostaglandínico, el tromboxano A-2, que puede causar vasoespasmo y, secundariamente, lesión vascular.

También es posible que los leucocitos de los tipos polimorfonucleares y linfocito monocito, que normalmente se encuentran en las zonas de lesión vascular, contribuyan a ésta, ya sea por presión mecánica, o más probablemente por la liberación de factores de permeabilidad.

Sin embargo, la evidencia no establece que el daño primario a la pared vascular resulte de la acumulación de plaquetas y leucocitos. Pero aunque dicha acumulación sea debida a la lesión causada por factores químicos o hemodinámicos, los productos

bioquímicos de las células hemáticas y de las plaquetas probablemente contribuyan al incremento de la permeabilidad endotelial detectado en estas zonas.

Hasta ahora parece que la adherencia de las plaquetas a las superficies endoteliales dañadas y, especialmente, la activación de las plaquetas, depende de una molécula compleja relacionada con el Factor VIII.

Dicha molécula, denominada "factor Willebrand", se encuentra normalmente en el plasma circulante, en plaquetas y también en las regiones subendotelial y endotelial.

Además, la fibronectina, que es una glicoproteína grande localizada en la superficie de las plaquetas, y el colágeno también pueden favorecer dicha interacción entre plaquetas y pared venosa.

El papel y significación de las plaquetas en el inicio de la aterosclerosis también ha sido puesto de manifiesto por estudios en animales con deficiente función plaquetaria.

Induciendo trombocitopenia por administración de fósforo radiactivo a conejos, éstos desarrollaron menor grado de lesión que los controles cuando se les alimentó con una dieta aterogénica.

Por el contrario, conejos con trombocitosis como consecuencia de flebotomías repetidas desarrollaban más aterosclerosis. Friedman y asociados produjeron trombocitopenia severa (recuento plaquetario de menos de 10.000 plaquetas/milímetro cúbico) en conejos mediante la administración de antisero antiplaquetario. La lesión del endotelio con un catéter de polietileno en estos conejos no se seguía del desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Estas lesiones, sí se desarrollaban en animales menos trombocitopénicos, pero las lesiones eran menos severas que en los animales control no trombocitopénicos.

En una colonia reproductora de cerdos con la función plaquetaria severamente alterada, en la forma de la enfermedad de von Willebrand homocigótica, Fuster et al mostraron durante varios años que el déficit de factor Willebrand producía una importante alteración de la adherencia plaquetaria a la pared vascular, y que dichos cerdos eran resistentes a la iniciación y progresión tanto de las placas ateroscleróticas elevadas espontáneas como de las inducidas por una dieta rica en colesterol.

Sin embargo, los cerdos con una función plaquetaria menos alterada, en forma de enfermedad de von Willebrand heterozigótica, son menos resistentes a la aterosclerosis.

Esto indica de nuevo que la presencia de plaquetas normales o casi normales puede ser importante en los estadios iniciales de la aterosclerosis (53-60).

1.6.2.1. Celulas productoras de PDGF.

La evolución de las lesiones ateroscleróticas que cursan con una proliferación de músculo liso sin que exista lesión endotelial ni adhesión de plaquetas, indica que hay otras células distintas de las plaquetas que producen factores de crecimiento que estimulan la mitosis del músculo liso arterial (61-63).

1.6.2.1.1. Plaquetas.

Observaciones relevantes llevan a la posibilidad de que las plaquetas unidas a la pared vascular dañada son uno de los principales factores estimulantes de la proliferación de células musculares lisas que ocurre en los estadios iniciales de la aterosclerosis.

En la aterosclerosis experimental inducida por daño endotelial, uno de los primeros hechos morfológicos es la aparición de plaquetas desgranulándose y adhiriéndose a la superficie endotelial y a las zonas subendoteliales descubiertas.

Esta actividad precede a la migración y proliferación de células musculares lisas.

El suero derivado de plasma pobre en plaquetas no sostiene el crecimiento de células musculares lisas en cultivo. La adición de plaquetas al plasma pobre en plaquetas, el cual se coagulaba a continuación con calcio, proporcionaba un suero que permitía el crecimiento celular tan efectivamente como el suero derivado de plasma completo.

Además del **factor de crecimiento plaquetario**, las plaquetas producen otros factores de crecimiento, como el **factor de crecimiento de la epidermis** y la **transformación del factor de crecimiento beta (44)(64-70)**.

El **factor de crecimiento plaquetario**, el **factor 4 plaquetario** o factor antiheparina y la **betatromboglobulina** son liberados de los gránulos alfa plaquetarios cuando se activan las plaquetas.

Se desconoce si estas tres proteínas derivan de una común.

En estudios secuenciales en palomas susceptibles de sufrir aterosclerosis se encontró una elevación progresiva de la actividad sérica tipo **Factor de crecimiento 4 (PF-4)**.

Por el contrario no se encontró actividad sérica tipo **PF-4** en las palomas resistentes a la aterosclerosis.

Es probable que el aumento de **PF-4** y de **Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)** que aparece en los pichones no resistentes a la aterosclerosis sea determinado genéticamente.

Es importante la observación de que el **PF-4** pueda penetrar hasta la íntima de la pared vascular durante el proceso de interacción plaquetaria vascular, sobre todo por la reciente observación de sus propiedades quimiotácticas para neutrófilos y monocitos.

Hoy está plenamente aceptado que durante la interacción entre plaquetas y pared vascular el **PDGF** penetra en la pared vascular y atrae a las células musculares lisas desde la media a la íntima, y que el **PDGF**, probablemente junto a otros factores de crecimiento, interviene en la proliferación de células musculares lisas.

Se ha sugerido que el **PDGF** se origina en la pituitaria siendo transportado por las plaquetas a los lugares de lesión endotelial.

Sin embargo es más probable que el **PDGF** y un factor de crecimiento sintetizado en la hipófisis, también llamado **factor de crecimiento fibroblástico**, sean dos proteínas distintas, teniendo la segunda la capacidad de fomentar la proliferación *in vitro* no solo de células musculares lisas y fibroblastos, sino también de células endoteliales (71-77).

1.6.2.1.2. Células endoteliales

La pérdida de continuidad endotelial es un estímulo para que las células que rodean el sitio de descamación entren en división. En este estado estimulado, el endotelio segrega numerosos factores de crecimiento, los cuales a su vez pueden estimular la proliferación de otras células, como las de la musculatura lisa de la íntima y media subyacente (30).

Se sabe desde hace tiempo que el cultivo de la media en presencia de células endoteliales induce la mitosis de las células musculares lisas en cultivo.

Las células endoteliales sintetizan tanto la cadena A como la B del **Factor de crecimiento plaquetario**.

Los ésteres de forbol, el factor de necrosis tumoral y las endotoxinas estimulan la producción endotelial de **Factor de crecimiento plaquetario**.

Las células endoteliales aisladas, tanto de ganado bovino como de la vena umbilical humana, tienen cantidades pequeñas de **RNA mensajero (RNAm)** que codifica la síntesis de **PDGF** (61)(78)(79).

1.6.2.1.3. Células de músculo liso.

Aunque las células de músculo liso de la aorta de la rata adulta en cultivo no producen cantidades importantes de **PDGF**, las de las ratas recién nacidas sí que lo hacen.

En distintas especies animales es una característica constante la proliferación de células de músculo liso como respuesta a la agresión arterial producida por un catéter balón.

Este fenómeno se ha observado en arterias carótidas de ratas donde se realizó un cateterismo.

Se ha encontrado que, en cultivo, las células de músculo liso de estos vasos dañados producen **PDGF**. Además las células de músculo liso arterial estimuladas por el **PDGF** producen un factor de crecimiento similar a la insulina llamado "**factor de progresion**" (mitógeno para las células que están en el ciclo de la mitosis pero no en la fase de crecimiento cero).

Si estimulamos células de músculo liso de la aorta de conejos, estas células producen también un factor mitógeno que es aparentemente distinto del **PDGF** y que ejerce un efecto autocrino, estimulando el crecimiento de las propias células musculares lisas (80)(81).

1.6.2.1.4. Macrófagos.

Se puede pensar que los macrófagos poseen una potencial acción estimuladora del crecimiento debido a su acción en la inflamación crónica y en la curación de las heridas.

En los animales el tratamiento con hidrocortisona y suero antimacrofágico inhibe la proliferación de fibroblastos y colágeno.

Los macrófagos en cultivo producen un factor de crecimiento para las células de músculo liso, los fibroblastos y el endotelio.

Se han observado dos formas de este factor que se derivan del **PDGF**, y se ha demostrado, apoyando esta observación, que los macrófagos activados transcriben el oncogen **c-sis**. Los macrófagos también segregan un factor de crecimiento de fibroblastos y de células mesenquimales, transformando el factor de crecimiento alfa, que une al receptor en la epidermis, en factor de crecimiento beta, un péptido multifuncional con una gran variedad de funciones de diferente tipo y, a veces, contrapuestas aparentemente (82-84).

1.6.2.2. Implicación de las prostaglandinas

En 1969, Piper y Vane encontraron una sustancia, liberada por el pulmón de cerdo, que producía contracciones de la aorta de conejo.

Además, las plaquetas liberaban esta sustancia durante la agregación.

La sustancia contractora de la aorta de conejo resultó ser un precursor de la prostaglandina, demostrándose que contenía un factor constrictor del músculo liso vascular.

Este factor inestable es el más potente inductor de la agregación plaquetaria conocido, y ha sido identificado como un derivado de prostaglandina, el **tromboxano A-2 (TxA-2)**.

Moncada et al, en 1976, descubrieron un nuevo metabolito prostaglandínico y lo llamaron **prostaciclina o PGI-2**.

Este compuesto parece ser el principal metabolito prostaglandínico en el tejido vascular, dándose su concentración más elevada en la superficie intimal, sobre todo en el endotelio con un gradiente negativo hacia la adventicia.

La **PGI-2** es un potente vasodilatador sistémico, pero también es el más potente inhibidor de la agregación plaquetaria conocido en la actualidad y posee propiedades antitrombóticas.

De acuerdo con toda esta información, parece que, al menos en condiciones fisiológicas, "**in vivo**", las plaquetas que se adhieren a las zonas de insulto vascular liberan **TxA-2** el cual induce la agregación de más plaquetas a dichos sitios.

Simultáneamente, las plaquetas también liberan **endoperóxidos**, que potencian la síntesis de **PGI-2** por la pared vascular y, por tanto, limitan la agregación plaquetaria y previenen la trombosis.

Cada vez hay mayor evidencia de que el desequilibrio entre las actividades proagregantes y antiagregantes de ambos sistemas prostaglandínicos (**TxA-2/PGI-2**) puede ser un importante factor desencadenante de la enfermedad vascular.

Los esquimales de Groenlandia, tendentes a la hemorragia y que no sufren aterosclerosis, tienen poco **Tromboxano A-2** plaquetario y, en su lugar, se produce **Tromboxano A-3**, que es biológicamente inactivo y está relacionado con una dieta rica

INTRODUCCION

en **ácido eicosapentanoico**. Además, tienen una cantidad apreciable de una sustancia de tipo prostaglandínico activa, la **PGI-3**, también presumiblemente relacionada con la dieta.

Pudiera ser que alguno de los factores de riesgo, de los que más tarde hablaremos, promueva la enfermedad vascular alterando el equilibrio en este sistema prostaglandínico (85-95).

1.6.2.3. Entrada y acumulacion de lípidos.

En la pared arterial, como en otros tejidos, se acumulan gran cantidad de lípidos, aumentando con el crecimiento y la edad (96)(97).

Este aumento se produce, en parte, por un incremento lento pero estable de las concentraciones de colesterol libre, triglicéridos y fosfolípidos.

La concentración de colesterol esterificado en la pared vascular permanece baja en la segunda década de la vida.

Después el aumento es rápido, de tal manera que en la íntima arterial normal de pacientes entre 40-59 años el éster de colesterol representa más del 40% del contenido total de lípidos.

En las lesiones ateroscleróticas hay más lípidos que en la íntima normal.

La lesión mecánica, inmunológica o química de la pared arterial produce la proliferación celular con formación de tejido fibroso, pero con estenosis mínima de la luz del vaso.

Solamente cuando los lípidos plasmáticos están elevados durante y después de la lesión endotelial, se producen las lesiones típicas prominentes que resultan en una modificación de la luz.

El ácido graso del colesterol de las estrías grasas juveniles es diferente del que hay en el plasma y en las placas fibrolipídicas, donde el principal ácido graso es el ácido linoleico. En las estrías grasas juveniles, el éster de colesterol tiene una gran cantidad de ácido oleico y poco linoleico.

El material lipídico de las lesiones ateroscleróticas está constituido por ésteres de colesterol, que provienen del plasma.

En las lesiones iniciales, predomina el colesterol esterificado con oleico sobre el esterificado con linoleico, a diferencia de lo que ocurre en el plasma.

El acúmulo de éster de colesterol en la íntima arterial parece originarse por la entrada de lipoproteínas circulantes en el espacio intersticial de la pared arterial. Esta entrada puede ser por ultrafiltración desde el plasma o por endocitosis de LDL a través de las células endoteliales (98-100).

Una de las características principales de la aterosclerosis es la acumulación intra y extracelular de lípidos, especialmente ésteres de colesterol.

Los tres tipos celulares que participan en la acumulación de lípidos en la pared arterial son las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos.

Las células endoteliales forman una monocapa que reviste la pared interna arterial y que normalmente actúan como una barrera a la migración de partículas lipoproteicas a la pared.

Cualquier lesión o interrupción de la barrera de células endoteliales expone el conjunto de tejidos subendoteliales y los espacios de la pared arterial a las partículas lipoproteicas del plasma.

Estudios en animales de experimentación sometidos a dietas altas de colesterol

INTRODUCCION

sugieren que altos niveles de colesterol circulante en plasma pueden contribuir al daño endotelial y a los estadios iniciales de la aterosclerosis (33)(101).

Sin embargo, dichas dietas contienen elevadas cantidades de colesterol no fisiológico.

Es probable que esta cantidad de colesterol lesione las plaquetas y las membranas endoteliales por un mecanismo similar al que produce la anemia hemolítica en los animales alimentados con colesterol.

Se piensa que las células musculares lisas, sobre todo las que migran a la íntima arterial bajo la influencia del factor de crecimiento plaquetario, toman parte en el paso y acumulación de lipoproteínas de baja densidad LDL (102).

Es posible que dicha acumulación intracelular de colesterol también pueda ser secundariamente mitogénica, alterando quizás la formación de la membrana celular (33).

También el papel de los macrófagos, células derivadas de los monocitos de la sangre, tiene un interés considerable.

La acumulación de colesterol deriva de una alteración del balance de los múltiples mecanismos responsables de la captación de colesterol por las células y del mecanismo responsable del "transporte inverso" del colesterol desde las células.

La acumulación extracelular de colesterol se debe a la ruptura de macrófagos o a la acumulación de restos procedentes de la muerte celular.

El colesterol extracelular es probablemente ingerido por los macrófagos ya que tienen un mecanismo para el "transporte inverso del colesterol (52)(103)(104).

El colesterol puede entrar en las células por medio de LDL, LDL modificadas en la periferia y de partículas remanentes derivadas de la hidrólisis periférica de lipopro-

teínas de muy baja densidad (VLDL) y de quilomicrones por la **lipoprotein lipasa**.

La producción y secreción de lipoproteína lipasa es regulada por la insulina, y, probablemente, por otros factores.

Para la captación de estas partículas es precisa su interacción con una variedad de receptores específicos o, en algunos casos, procede de la captación mal definida, no regulada por receptores.

Una vez absorbidas, las partículas lipoproteínicas sufren hidrólisis por las hidrolasas lisosómicas y las proteasas y el colesterol libre resultante se vuelve a esterificar con ácido oleico, más que linoleico, por la enzima microsómica **acil-colesterol aciltransferasa (A-CAT)**. Esto produce la acumulación de oleato de colesterol.

Los mecanismos responsables del **transporte inverso de colesterol** y el consiguiente recambio de colesterol intra y extracelular, implican la captación de colesterol extracelular por los macrófagos.

Los mecanismos de recambio son esencialmente los mismos para **macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas**.

Estos mecanismos incluyen la hidrólisis de los ésteres de colesterol por una hidrolasa neutra sobrenadante, transferencia de colesterol libre a través de la membrana celular, unión del colesterol libre a la apolipoproteína A-1 y a fosfolípidos, y la síntesis de nuevo de los ésteres de colesterol (sobre todo linoleato de colesterol) por la enzima **lecitina colesterol aciltransferasa**, seguida de la transferencia de ésteres de colesterol a otras lipoproteínas por la acción de la **apolipoproteína D** y, finalmente, transporte de las lipoproteínas de alta densidad (**HDL**) al hígado para su eliminación.

Esta acumulación de lípidos ocurre cuando la entrada de colesterol a la célula

INTRODUCCION

excede la capacidad del "transporte inverso de colesterol".

Un defecto en el transporte de colesterol inverso puede ser la anormalidad lipoproteínica más común asociada con la enfermedad coronaria angiográficamente constatable.

Podemos resumir el posible papel ultraestructural y bioquímico de los lípidos en la formación de placas ateroscleróticas en los siguientes puntos:

a) Es posible que niveles séricos altos de **LDL**, puedan contribuir al proceso de lesión endotelial.

b) Las lipoproteínas pueden ser secundariamente mitogénicas, en base a estudios de cultivos de células musculares lisas, quizás contribuyendo a la formación de la membrana celular.

No obstante este papel mitogénico no ha sido demostrado como lo ha sido el del **factor de crecimiento plaquetario**. No se ha demostrado ningún incremento en la síntesis de **DNA** como resultado de la exposición a lipoproteínas, excepto en células con déficit de materiales necesarios para la formación de la membrana celular.

c) La acumulación intra y extracelular de colesterol y de ésteres de colesterol, que ocupa espacio, puede también contribuir al crecimiento de la placa aterosclerótica.

d) Los factores que alteran el proceso de movilización del colesterol de la pared arterial pueden favorecer su acumulación y, por tanto, la progresión de la enfermedad.

Existiría una correlación entre altas concentraciones de **colesterol HDL** y

apoproteína A-1 en plasma y una disminución en la incidencia y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

e) Hay evidencia de que las lipoproteínas aumentan la reactividad plaquetaria y pueden alterar la producción de prostaglandinas.

Este aumento en la reactividad plaquetaria puede explicar la trombogenicidad de una placa aterosclerótica ulcerada en la que la grasa de la pared arterial puede contactar con las plaquetas circulantes (102) (105-107).

1.6.2.4. Síntesis de tejido fibroso.

La formación de tejido fibroso contribuye decisivamente a la formación de la lesión ateromatosa y a su progresión.

La formación de tejido fibroso está regulada por los fibroblastos y las células musculares lisas. La mayor parte de los datos sugieren que el proceso está regulado por el **factor de crecimiento plaquetario** (108).

Los elementos constitutivos del tejido fibroso son **colágeno**, **proteoglicanos**, **elastina** y **glicoproteínas**.

La formación de **colágeno** es la contribución principal para el crecimiento de la placa aterosclerótica.

De los diferentes tipos de **colágeno**, el **tipo I** es el principal componente de la placa siendo sintetizado por las células musculares lisas arteriales cuando son estimuladas por el **factor de crecimiento plaquetario** (109).

De los **glicosaminoglicanos** (mucopolisacáridos ácidos), es el **dermatán sulfato** (anteriormente llamado condroitín sulfato B) el principal de los presentes en la placa

INTRODUCCION

aterosclerótica.

También es sintetizado por las células musculares lisas bajo la influencia del **factor de crecimiento plaquetario**.

Los **glicosaminoglicanos** parecen ser muy importantes en la unión de lípidos a la pared arterial (110)(111).

Respecto a la **elastina**, su concentración en las placas ateroscleróticas es baja en comparación con la de las arterias normales (112).

Y, además, se ha sugerido que la pared aterosclerótica tiene una elastina anormal que parece ser sintetizada por las células musculares lisas arteriales.

Las fibras de elastina son importantes en la unión de los lípidos a la pared arterial, contribuyendo, a su vez, de forma importante al proceso de calcificación de la placa aterosclerótica.

Respecto a las **glicoproteínas** hay acuerdo general en el hecho de que la placa aterosclerótica contiene una elevada concentración de glicoproteínas y también en que, como ocurre con el resto de las fibras intersticiales, las células musculares lisas arteriales intervienen en su síntesis al ser estimuladas por el **factor de crecimiento plaquetario** (48)(113)(114).

Las **glicoproteínas** son una familia de proteínas que tienen ligado un carbohidrato. Tienen más proteína que los **glicosaminoglicanos**.

Las glicoproteínas parecen ser importantes en ciertas interacciones del colágeno y de las fibras de elastina.

Se desconoce el estímulo para la formación de tejido fibroso en la placa de ateroma.

Interesa subrayar que la mayoría de las placas fibrosas crece muy despacio, tal vez, debido a que la lesión endotelial y el acúmulo de plaquetas, desencadenantes del proceso, son mecanismos continuos y crónicos.

Todos estos hechos sugieren que la lesión endotelial y el acúmulo plaquetario, con la consiguiente liberación del **factor de crecimiento plaquetario**, no sólo provocan la migración y proliferación de las células musculares lisas, sino también la síntesis de los componentes del tejido fibroso por parte de estas células.

Además, parece que la distensión pulsátil crónica de la región arterial también favorece la síntesis de colágeno por las células musculares lisas y, por tanto, la progresión lenta de la placa aterosclerótica (115)(116).

1.7. PATOGENESIS DE LAS LESIONES ATEROSCLEROTICAS AVANZADAS

Cada vez hay más evidencia clínica, experimental y patológica, de que las placas ateroscleróticas tempranas pueden evolucionar a placas ateroscleróticas con repercusiones clínicas por dos procesos completamente distintos:

A) Relacionado con la continuación del proceso responsable del desarrollo de las lesiones ateroscleróticas tempranas. Un fenómeno crónico lleva a la lenta progresión de la placa aterosclerótica durante décadas y consiste en:

- * estrés hemodinámico, daño endotelial y proliferación de células musculares lisas.
- * interacción entre la pared arterial y las células sanguíneas.
- * entrada y acumulación de lipoproteínas.
- * síntesis de tejido fibroso.

B) El segundo mecanismo por el que pueden progresar las lesiones ateroscleróticas es mediante un proceso trombogénico. En algunos pacientes las placas ateroscleróticas, especialmente aquellas que ya han alcanzado un grado moderado o significativo de desarrollo, pueden progresar muy rápidamente por medio de la formación de trombos de plaquetas y fibrina, los cuales tienden a sufrir posteriormente un proceso de fagocitosis y de transformación fibrótica aterogénica (117-119).

Es probable que esta organización fibrótica del trombo dependa también de la

activación de células musculares lisas, no solo por el **factor de crecimiento plaquetario** sino también posiblemente por la misma fibrina y por la trombina y plasmina generadas en el medio trombótico (62)(68)(69)(118)(120)(121).

1.8. LIPOPROTEINAS PLASMATICAS Y ATHEROSCLEROSIS

1.8.1. LIPIDOS. GENERALIDADES. DEFINICION.

Los lípidos integran un grupo bastante heterogéneo de sustancias presentes en las plantas y los animales. Hasta cierto punto, cualquier cosa presente en los seres vivos y que no sea carbohidrato, proteína o ácido nucleico se clasifica muy probablemente entre los lípidos. Lo único que necesita poseer la sustancia es la capacidad de disolverse en cierto grado en los solventes apolares, criterio que engloba materias tan variadas como ceras de las frutas, mantequilla, aceite de maíz, hormonas sexuales y varios constituyentes de las membranas de las células animales. Los ácidos y alcoholes de cadena larga, los compuestos fragantes llamados terpenos (presentes en el aceite de laurel, la naranja o el limón), los ésteres de alto peso por fórmula presentes en las grasas y aceites comestibles, el colesterol y los detergentes naturales pertenecen a la familia de los lípidos.

Como las grasas y aceites que contienen los alimentos están llenos de enlaces carbono-hidrógeno, son fuentes extraordinariamente ricas de energía química para los sistemas vivos. Los animales y el ser humano acumulan grasas para sobrevivir durante las épocas de hambre.

Definición:

Los lípidos son ésteres de ácidos alifáticos superiores, que se obtienen a partir de tejidos vivos y que están caracterizados por su insolubilidad en el agua y su solubilidad en los "disolventes de las grasas": éter, cloroformo, tetracloruro de carbono, petróleo, benceno, xileno, alcohol caliente y acetona caliente (122).

1.8.2. CLASIFICACION

Pueden clasificarse atendiendo a muchas características y los lípidos han sido clasificados de diferentes maneras, siendo una de las posibles clasificaciones como sigue:

Lípidos simples o grasas

Aceites

Grasas

Ceras

Lípidos complejos

Fosfolípidos

Glicolípidos

Aminolípidos

Sulfolípidos

Derivados de los lípidos

Ácidos grasos

Alcoholes grasos

Diversas bases

Familias Lipoideas

Terpenos

Carotenos

Esteroles

Ácidos grasos esenciales

Si sometemos ratas inmaduras o recién destetadas a una dieta carente de grasa, se desarrollan deficientemente, les aparecen escamosidades en la piel, pierden el pelo y finalmente mueren con muchos síntomas patológicos.

Pero si incluimos ácido linoleico en la dieta, estas circunstancias no se producen.

El ácido linoleico y el araquidónico impiden también estos síntomas. Los ácidos grasos, tanto saturados como monoinsaturados son inactivos en este aspecto.

Son ácidos grasos esenciales aquellos que es preciso ingerir con la dieta porque el hombre (y en general los mamíferos) no pueden sintetizarlos por falta de enzimas necesarias y que son imprescindibles para el desarrollo normal del organismo.

Se ha llegado a la conclusión de que los mamíferos pueden sintetizar ácidos grasos saturados y monoinsaturados a partir de otros precursores, pero son incapaces de fabricar ácido linoleico y ácido linolénico. El ácido graso esencial más abundante en los mamíferos es el ácido linoleico, que integra del 10 al 20% de los ácidos grasos totales de sus triacilglicéridos y fosfoglicéridos.

Los ácidos linoleico y linolénico no pueden ser sintetizados por los mamíferos, sino que tienen que obtenerlos de fuentes vegetales, donde son muy abundantes.

Los ácidos grasos esenciales son precursores necesarios en la biosíntesis de un grupo de derivados de los ácidos grasos llamados **prostaglandinas** con importantes actividades fisiológicas (123)(124).

1.8.3. ESTEROIDES. DEFINICION

La fracción lípida que se obtiene por extracción de los tejidos con los disolventes de las grasas, contiene habitualmente, además de grasas simples y complejas, una cantidad variable de material "lipoideo", que no se saponifica con los álcalis y que está

formado en parte por **esteroles**, o alcoholes sólidos derivados de un hidrocarburo cíclico saturado, el **colestano**, **C₂₇ H₄₈**. El primer esteroide estudiado se obtuvo de los cálculos biliares y se llamó "colesterina"(bilis sólida), pero posteriormente se le dió el nombre de **colesterol**, cuando se vió que tenía un grupo alcohol.

Incidentalmente se descubrió que otros compuestos de importancia biológica, como los ácidos biliares, hormonas y vitaminas están íntimamente relacionados con el colesterol, puesto que contienen el núcleo cíclico presente en el colestano, aunque no tienen la larga cadena lateral que existe en todos los esteroides.

Dichos compuestos se llaman **esteroides**.

El núcleo padre de todos los esteroides y esteroides se identificó como **perhidrociclopentanofenantreno**, un hidrocarburo saturado que tiene tres anillos de seis miembros cada uno, de configuración fenantrénica, y un anillo asociado de cinco miembros.

Definición.-

Los esteroides y los esteroides son derivados de un hidrocarburo tetracíclico, el ciclopentano fenantreno, **C₁₇ H₂₈**, el cual en los esteroides está metilado y lleva una cadena lateral, formando así el sistema colestano.

De fuentes naturales se han aislado muchos esteroides diferentes, cada uno de los cuales posee una función o actividad características. Los esteroides difieren en el número y en la posición de sus dobles enlaces, en el tipo, localización y número de sus grupos funcionales sustituyentes, en la configuración, alfa o beta, de los enlaces entre sus grupos sustituyentes y el núcleo, y en la configuración que adoptan los anillos entre sí.

Todos los esteroides se originan a partir del **escualeno**, triterpeno lineal que se

cicla con facilidad.

1.8.3.1. Clasificación:

Los esteroides se diferencian mucho en su actividad fisiológica. Según su distribución y su función podemos clasificarlos en :

Esteroles	Esteroides	
1. Zoosteroles	4. Acidos biliares	7. Venenos de sapo
2. Fitosteroles	5. Saponinas	8. Provitaminas D
3. Zimosteroles	6. Glucósidos	9. Hormonas sexuales
	cardiotónicos	10. Carcinógenos

1.8.3.2. Esteroles

Se pueden definir como alcoholes esteroides que presentan las siguientes sustituciones en el núcleo de esterano:

- Un grupo OH en el carbono número 3.
- Una cadena ramificada de 8 a 10 átomos de carbono en el carbono 17.
- Generalmente un doble enlace entre los carbonos 5 y 6.

Los esteroles se encuentran difundidos en los animales y en los vegetales, a menudo disueltos en los lípidos de reserva, o presentes en forma de ésteres en los órganos y en los líquidos tisulares. Son sólidos, cerosos, incoloros, insolubles en el agua y solubles en los disolventes de las grasas.

Química y biológicamente son muy diferentes de los lípidos simples y complejos, y su asociación con estos compuestos se debe a su parecido físico.

INTRODUCCION

Los esteroides no se encuentran en las bacterias.

Se subdividen en :

1) **Zosteroides**, hallados en los animales. Dentro de este grupo distinguimos:

* **Colesterol**

* **Dihidrocolesterol**

Las fuentes principales de ambos son todos los tejidos animales.

* **Coprosterol**, procede de los lipoides fecales.

* **Espongosterol**, procedentes de los Zoófitos.

* **Ostrasterol**, de los moluscos.

* **7-dehidrocolesterol**, siendo su fuente principal los aceites de hígado.

2) **Fitosteroides**, hallados en los vegetales superiores.

Entre ellos se hallan:

* **Sitosterol**, procedente de germen de trigo.

* **Estigmasterol**, procedente de la soja.

Ambos están concentrados en los tejidos ricos en lípidos, especialmente en el germen de las semillas. Estos esteroides están limitados al reino vegetal, y aunque necesariamente se encuentran en la dieta animal, no hay pruebas de su utilización ni de su conversión en zosteroides por los animales superiores, aunque es posible que algunos moluscos, incapaces de fabricar el colesterol, puedan obtener su **ostrasterol** característico a partir de los fitosteroides isómeros que se encuentran en las algas de las que ellos se alimentan.

3) **Zimosteroides**, o micosteroides, hallados en los vegetales inferiores, como los hongos y los mohos.

Su principal representante:

* **Ergosterol:** Fue aislado por Tanret del cornezuelo de centeno, pero pasó inadvertido hasta que en 1927, se demostró la posibilidad de convertirlo en vitamina D por irradiación solar o ultravioleta. Se encuentra en muchos mohos, levaduras, vegetales superiores, en los aceites de hígado y en el tejido nervioso de los animales.

1.8.3.3. Colesterol.-

Es el principal representante, en los animales, de los esteroides.

Se caracteriza por presentar una cadena de 8 átomos de carbono en el carbono 17 del esterano un grupo OH en el carbono número 3 y un doble enlace entre los carbonos 5 y 6.

Como hemos dicho anteriormente todos los esteroides se forman a partir del **escualeno**, por ciclación. El primer producto esteroide importante de esta ciclación es el **lanosterol**, que es el precursor del **colesterol** en los tejidos animales.

El colesterol funde a 150 grados centígrados y es insoluble en el agua, pero se extrae fácilmente de los tejidos con cloroformo, éter, benceno o alcohol caliente.

Fue aislado en los cálculos biliares en 1775.

Su ubicuidad en el reino animal fue demostrada por Dorée en 1909.

El colesterol se encuentra normalmente libre o esterificado (generalmente como oleato o palmitato) en los tejidos y secreciones, especialmente bilis, sangre y depósitos adiposos.

Es particularmente abundante en la corteza suprarrenal y en el tejido nervioso.

Patológicamente aparece en los cálculos biliares, quistes sebáceos y paredes ateromatosas de los vasos sanguíneos.

INTRODUCCION

El colesterol aparece sólo muy raramente en las plantas superiores, siendo su presencia en los aceites vegetales, prueba de adulteración con grasas animales.

La dieta de los herbívoros no contiene colesterol, y éste debe provenir, bien por síntesis directa, o por transformación de los fitosteroles vegetales.

Los animales con un régimen exento de colesterol son capaces de sintetizar el esterol. El colesterol del medio se excreta por la bilis y pasa al intestino, donde se transforma por hidrogenación bacteriana en **coprosterol**, abandonando el cuerpo de esta forma.

Si se quiere explicar el equilibrio dinámico a que está sometido el contenido total de colesterol sérico, es preciso tener en cuenta la existencia de dos grandes compartimentos metabólicos, el hepático y el sérico, en permanente interrelación.

El hígado provee continuamente de colesterol al compartimento sérico y fabrica al mismo tiempo, ácidos biliares, que constituyen la vía más importante de eliminación del colesterol en el organismo, a través de las heces.

El compartimento sérico, por otra parte, siente el impacto de la pérdida de colesterol por su conversión en ácidos biliares, pero recibe permanentemente el aporte de este esterol proveniente de la destrucción celular, de la reabsorción del colesterol biliar, de la circulación enterohepática y de la reabsorción de la dieta.

1.8.3.4. Esteroides

En los tejidos animales el colesterol es el precursor de otros muchos esteroides; se incluyen entre ellos:

* **ácidos biliares**, compuestos con carácter detergente que ayudan a la emulsión

de los lípidos y a su absorción intestinal.

- * **andrógenos**, u hormonas sexuales masculinas.
- * **estrógenos**, hormonas sexuales femeninas.
- * **progesterona**.
- * **hormonas adrenocorticales**.

Acidos biliares.-

En el hígado, el colesterol se transforma en ácidos biliares, que se almacenan en la vesícula biliar, pasando al intestino delgado cuando son necesarios.

El ácido biliar más importante es el ácido cólico.

Los ácidos biliares desempeñan dos funciones principales. En primer lugar, puesto que se forman a partir de colesterol, constituyen una vía de eliminación del mismo. En segundo lugar, ayudan a la absorción de las grasas a través de las paredes intestinales.

El ácido cólico actúa de manera análoga a un detergente, ya que posee una parte polar y otra no polar. El grupo carboxilo y los tres grupos hidroxilo están situados en un lado de la molécula y constituyen su parte hidrófila, mientras que el lado opuesto solo posee grupos hidrocarbonados y es hidrófobo. Debido a su estructura, el ácido cólico puede formar micelas que intervienen en la absorción de los lípidos.

Hormonas esteroideas.-

Las diversas partes de un organismo multicelular deben comunicarse entre sí para sobrevivir. Esa comunicación puede realizarse mediante el sistema nervioso central o por medio de compuestos denominados **hormonas**, que actúan de mensajeros. Las hormonas,

producidas por un determinado órgano o glándula, son transportadas por la sangre hasta el lugar específico en donde ejercen sus funciones reguladoras. Se secretan solo cuando son necesarias y únicamente en cantidades muy pequeñas, pues su actuación es altamente específica, ya que sólo reaccionan con ciertos receptores existentes en determinadas células y tejidos.

La corteza de las glándulas suprarrenales de los mamíferos secreta más de 30 hormonas esteroideas que son esenciales para la vida y se denominan **hormonas adrenocorticales**. Estas hormonas juegan un importante papel en la regulación de diversos procesos fisiológicos. Por ejemplo, el **cortisol**, controla el balance de glucosa e hidratos de carbono en los mamíferos; la **aldosterona** mantiene el balance apropiado de iones (principalmente Na y K) en los flúidos corporales, y la **cortisona** se emplea en el tratamiento del reumatismo y de otras enfermedades inflamatorias.

Las hormonas **sexuales** son compuestos secretados por los testículos y por los ovarios, que son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias en los mamíferos. La **testosterona** es la principal hormona sexual masculina. Las hormonas sexuales femeninas más importantes son la **progesterona** y los **estrógenos**, entre los que se encuentran el **estradiol** y la **estrona**.

La mayoría de las hormonas citadas poseen una gran semejanza estructural, debida a que todas ellas se forman a partir de colesterol (125-127).

1.8.4. PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas poseen una actividad fisiológica muy intensa. Se encuentran en cantidades mínimas en gran número de tejidos y de flúidos del organismo humano, entre ellos los flúidos menstrual y seminal. Afectan a la presión sanguínea, al ritmo cardíaco, al ciclo menstrual y a la fertilidad, y alivian las inflamaciones, el asma y la congestión nasal.

Todas las prostaglandinas naturales derivan biológicamente de la ciclación de ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono, como el ácido araquidónico, que procede del ácido graso esencial ácido linoleico (128)(129).

1.8.5. IMPORTANCIA BIOLOGICA DE LOS LIPIDOS

La importancia biológica de los lípidos proviene de sus múltiples cualidades, entre las que destacan:

Substancias alimenticias.

Alimentos de reserva.

Aislamiento térmico.

Disolventes.

Componentes estructurales.

Transporte de grasas.

Substrato de almacenamiento.

1.8.5.1 Substancias alimenticias

La grasa, en sus diversas formas, es una de las tres grandes fuentes de carbono del régimen. Menos rica en oxígeno que los hidratos de carbono o que las proteínas, es una forma muy concentrada de combustibles, produciendo la combustión de cada gramo

de grasa unas 9,3 kilocalorías, mientras que cuando lo hace un gramo de glúcidos se producen tan solo 4,1 Kcal. por gramo.

1.8.5.2. Alimento de reserva

Por su insolubilidad en las soluciones acuosas, la grasa se almacena con facilidad en el organismo y está en disposición de cubrir las necesidades nutritivas. El hombre adulto sano tiene un contenido en grasa de unos 120 g. por kilo de peso corporal; más de la mitad de ellas son grasas de reserva o de depósito.

Las grasas son los constituyentes fundamentales del tejido adiposo; la mayor parte de los alimentos ingeridos en exceso se transforman en lípidos que se depositan donde sea necesario disponer de grandes cantidades de energía a largo plazo, ya que su contenido energético es mucho más elevado que el de los glúcidos y el de las proteínas.

En contrapartida, la combustión de grasas es mucho más lenta que la de los glúcidos, por lo que los lípidos son más útiles como sustancias de reserva que como liberadores de energía a corto plazo.

Por otra parte, la gran cantidad de energía que acumulan representa un mínimo incremento de peso y volumen para el organismo, si lo comparamos con el que existiría si toda la grasa la acumuláramos en forma de glúcidos.

1.8.5.3. Aislamiento térmico

Los lípidos subcutáneos del organismo retrasan la pérdida de calor de la superficie corporal. Están concentrados principalmente en los mamíferos acuáticos del tipo de la ballena y en los animales que viven en climas fríos.

1.8.5.4. Disolventes

Las grasas del régimen y las grasas de reserva llevan muchos solutos importantes en solución, especialmente las vitaminas liposolubles A, D y E.

1.8.5.5. Componentes estructurales

Mientras que las grasas de reserva se separan con facilidad de los tejidos secos mediante la extracción con éter o con cloroformo, algunas sustancias lípidas están más unidas y sólo se pueden separar completamente con alcohol hirviente.

Como componentes estructurales destacan algunos lípidos complejos, principalmente fosfolípidos y glicolípidos, que por la especial estructura de sus moléculas, son componentes esenciales de las membranas celulares.

Tanto los fosfoglicéridos como los esfingolípidos poseen una cabeza polar y una cola hidrocarbonada no polar. Esta característica estructural posee una gran importancia en relación con su intervención en la formación de las membranas celulares, como veremos a continuación.

Membranas biológicas .-

La principal función biológica de los lípidos polares es la formación de las membranas celulares, indispensables para la vida.

Las membranas biológicas son semipermeables, solo pueden ser atravesadas por determinadas moléculas o iones. De esta manera controlan la composición interna de las células.

También controlan las membranas el paso de información entre las células y sus alrededores, mediante receptores específicos, que se encuentran en el interior de las membranas.

Los lípidos que contienen fósforo son los constituyentes de las membranas debido

INTRODUCCION

a sus características estructurales: todos ellos poseen una cabeza polar y una cola no polar.

La cola no polar hidrocarbonada recibe el nombre de parte **hidrófoba** (repele el agua) y la cabeza polar se denomina parte **hidrófila** (afín al agua).

Cuando estos lípidos se ponen en contacto con agua, solo una pequeña parte se disuelve formando una verdadera disolución.

El resto forma **micelas**, que son agregadas lipídicas en las que las colas hidrocarbonadas se agrupan entre sí para alejarse del agua.

De esta forma se origina una región hidrófoba en el centro de la micela, mientras que la parte hidrófila del lípido forma la superficie de la micela que está en contacto con el agua.

Además de las micelas, los lípidos polares pueden formar **bicapas** lipídicas. Este agregado molecular consta de dos capas de moléculas de lípidos polares dispuestas de tal modo, que las colas hidrocarbonadas de cada capa son adyacentes, formando una cola hidrófoba. De esta manera las colas no polares no están en contacto con el agua, mientras que las cabezas polares sí lo están. Esta estructura adoptada por la mayoría de los lípidos polares en disolución acuosa tiene gran importancia biológica.

Las bicapas lipídicas pueden alcanzar casi cualquier tamaño y, además, tienen tendencia a cerrarse sobre sí mismas, no existiendo cadenas hidrocarbonadas en contacto con el agua.

De esta manera pueden encerrar determinadas zonas de los seres vivos (por ejemplo, las células) y por ello constituyen la estructura básica de las membranas biológicas.

Los lípidos polares forman rápida y espontáneamente bicapas lipídicas en

disolución acuosa como consecuencia de las interacciones específicas existentes entre su parte hidrófila y su parte hidrófoba y las moléculas adyacentes.

Las dos interacciones principales corresponden a la formación de enlaces de hidrógeno entre las cabezas polares y las moléculas de agua y a la atracción de Van der Waals existente entre las cadenas hidrocarbonadas de la región hidrófoba interna.

Estas dos interacciones son complementarias y ambas contribuyen a la estabilización de las bicapas lipídicas.

Las membranas biológicas también contienen proteínas, situadas total o parcialmente en la región hidrófoba de las bicapas lipídicas.

Estas proteínas realizan las diversas funciones de las membranas y se cree que cada tipo de proteína desempeña una función específica.

Algunas transportan iones o moléculas a través de la membrana, otras actúan como receptores de determinadas moléculas que llevan mensajes a la células y otras intervienen en la síntesis de ciertos compuestos.

1.8.5.6. Transporte de Grasas

Los fosfolípidos del torrente circulatorio contribuyen a la absorción y al transporte de los ácidos alifáticos.

1.8.5.7. Substratos de almacenamiento

La colina y otras sustancias se conservan en las lipinas en forma insoluble hasta que son liberadas por enzimas apropiadas (130)(131).

1.8.6. BIOSINTESIS DEL COLESTEROL

La mayoría de los eslabones de la biosíntesis enzimática del colesterol son ahora conocidos gracias a las importantes investigaciones de K. Bloch en los Estados Unidos, de F. Lynen en Alemania, y de G. Popjak y J. Cornforth en Gran Bretaña.

Sus interesantes análisis sobre este complejo proceso han revelado la existencia de numerosos productos metabólicos intermedios nuevos y han aportado nuevos conocimientos sobre el patrón de la biosíntesis de muchos otros complejos productos naturales, particularmente el de los terpenos. Todo comenzó a principios de los años 40.

Bloch y sus colegas efectuaron experimentos con acetatos etiquetados en el grupo metilo o en el carboxilo y revelaron que ambos átomos de carbono del ácido acético se incorporaban al colesterol del hígado.

Descubrieron que tanto el núcleo esteroide como la cadena lateral de ocho carbonos del colesterol aparecían etiquetados.

Ambos átomos de carbono del ácido acético se incorporaban al colesterol en cantidades aproximadamente iguales; de hecho todos los átomos de carbono del colesterol proceden del acetato.

Una clave importante respecto a la naturaleza de esta ruta procedía del descubrimiento hecho por Landdon y Bloch de que el **escualeno**, un hidrocarburo isoprenoide de cadena abierta, es un producto intermedio en la biosíntesis del colesterol.

Este hidrocarburo, hallado por primera vez en el hígado de los tiburones, se encuentra en pequeñas cantidades en el hígado de la mayoría de animales superiores.

Administrando este escualeno biológicamente etiquetado a animales de laborato-

rio, o incubándolo con cortes de hígado, una gran parte del isótopo resulta incorporado al colesterol.

Se llegó a la conclusión de que el escualeno es un precursor bastante directo del colesterol.

Estas observaciones sugirieron, por tanto, que el núcleo esteroide del colesterol, que contiene cuatro anillos condensados, se forma por ciclación del hidrocarburo escualeno de cadena abierta.

Continuó siendo un misterio el mecanismo por el cual las unidades isopreno del escualeno se forman a partir del acetato, hasta que se llegó al descubrimiento del **ácido mevalónico**, metabolito producido a partir del ácido acético.

Los diferentes pasos en la formación de colesterol son los siguientes:

*** Conversión del ácido acético en ácido mevalónico.**

El ácido mevalónico se forma por condensación de tres moléculas de acetil-CoA. El producto intermedio clave de este proceso es el **beta-hidroxi-beta-metilglutaril-CoA (HMG-CoA)** que se forma como sigue:

Acetil-CoA + acetoacetil-CoA, mediante la **hidroxi-metil-glutaril-CoA sintetasa**, se transforma en beta-hidroxi-beta-metil-glutaril-CoA + CoA.

El beta-hidroxi-beta-metil-glutaril-CoA puede experimentar dos reacciones.

Puede ser escindido para producir acetoactato más acetil-CoA, o puede experimentar una reducción irreversible, en dos eslabones, de uno de sus grupos carboxilo a un grupo alcohólico, con pérdida concomitante de CoA, por la acción de la **hidroxi-metil glutaril-CoA-reductasa**, para rendir **mevalonato**.

Esta compleja reacción constituye un importante punto de control en la biosíntesis

del colesterol.

Existe una segunda ruta de formación de ácido mevalónico.

En principio es idéntica a la expuesta anteriormente, pero el acetil-CoA reacciona con el acetoacil-ACP formando el beta-hidroxi-beta-metil-glutaril-ACP, que entonces es reducido a ácido mevalónico. Esta ruta se verifica en el citosol.

*** Conversión del mevalonato en escualeno.**

Esta secuencia comienza con la fosforilación del mevalonato por el ATP, primeramente al éster **5-monofosfato**, y después al **5-pirofosfato**. Una tercera fosforilación en el átomo de carbono 3 rinde un producto intermedio muy inestable, que pierde ácido fosfórico y se descarboxila para formar **3-isopentenil-pirofosfato**, el cual se isomeriza a **3,3-dimetil-alil-pirofosfato**. Después, estos dos isoprenil-pirofosfatos isómeros se condensan entre sí, con eliminación de ácido pirofosfórico, formando el derivado monoterpénico **pirofosfato de geranilo**.

A continuación reacciona otra molécula de isopentenil-pirofosfato rindiendo el derivado sesquiterpénico **farnesil-pirofosfato**. Dos moléculas de este compuesto experimentan condensación por la acción de un enzima microsómico, rindiendo **preescualen-pirofosfato**, que es reducido por el NADPH+ para producir **escualeno** y **pirofosfato**.

*** Conversión del escualeno en colesterol**

En la última etapa de la biosíntesis del colesterol, el escualeno experimenta un ataque por el oxígeno molecular, formando el **escualeno-2, 3-epóxido**, reacción catalizada por la **escualeno-monooxigenasa (formadora de 2, 3-epóxido)**. Entonces, el escualeno-2, 3-epóxido experimenta su ciclación a **lanosterol**, que es el primer esteroide que se produce. En esta extraordinaria reacción, se producen una serie concertada de despla-

mientos 1, 2 de grupos metilo e hidruro a lo largo de la cadena del escualeno, que produce el cierre de los cuatro anillos; los desplazamientos de los grupos metilo han quedado establecidos gracias a unos experimentos con isótopos.

Estas reacciones tienen lugar en los microsomas, pero requieren la participación de dos proteínas del citosol.

Una de ellas es la **proteína 1 portadora de esterol**, necesaria para ligar escualeno en presencia de los cofactores **fosfatidil-serina** y **FAD**.

La conversión del lanosterol en colesterol implica la eliminación de tres grupos metilo (dos del átomo de carbono 4 y uno del carbono 14), la saturación del doble enlace de la cadena lateral, y el desplazamiento del doble enlace desde la posición 8-9 a la 5-6 del anillo B.

1.8.6.1. Regulación de la biosíntesis del colesterol

La biosíntesis del colesterol en el hígado resulta suprimida por el colesterol de la dieta alimenticia y por el ayuno, efecto que es producido por una disminución de la biosíntesis hepática de la beta- hidroxil-beta- metil- glutaril- CoA- reductasa.

Sin embargo, el propio colesterol no parece ser un inhibidor.

Se ha postulado que el verdadero inhibidor es una lipoproteína que contiene colesterol, un ácido biliar o bien una proteína específica que se ha encontrado en la bilis.

El ayuno inhibe también la biosíntesis de colesterol, mientras que las dietas ricas en grasa aceleran el proceso.

La inhibición de la biosíntesis de colesterol por la administración oral de colesterol a animales de laboratorio, no se da en las células cancerosas.

Es frecuente que el colesterol se deposite en las paredes internas de los vasos

sanguíneos, junto con otros lípidos, constituyendo el estado patológico que se denomina **aterosclerosis**.

1.8.6.2. Síntesis de ésteres de colesterol

La mayor parte del colesterol de los tejidos de los organismos superiores se hallan en forma esterificada en su grupo 3- hidroxilo por ácidos grasos de cadena larga. El hígado contiene un enzima que forma ésteres de colesterol, según la siguiente reacción:

Colesterol + acil (graso), por medio de la colesterol- acil- transferasa se convierte en éster de colesterol + CoA.

En el plasma sanguíneo se forman también ésteres de colesterol mediante la **fosfatidil- colesterol- acil- transferasa**.

1.8.6.3. Formación de otros esteroides

El colesterol es el precursor de los **esteroides fecales**, de los **ácidos biliares** y de las **hormonas esteroides animales**.

Los principales esteroides de excreción en los mamíferos son el **colesterol**, el **coprostanol** y el **colestanol**.

La ruta principal de degradación del colesterol en los animales, es su conversión en ácidos biliares. Los ácidos biliares contienen un grupo carboxilo en su cadena lateral, el cual se halla frecuentemente unido mediante enlace amida con la glicina o la taurina.

Los ácidos biliares se forman en el hígado y son secretados al intestino delgado, donde ayudan a la absorción de los lípidos formando los **quilomicrones**.

Los ácidos biliares son reabsorbidos en gran parte durante la absorción de los

lípidos. El ciclo de secreción y reabsorción de los ácidos biliares se denomina **circulación enteropática**.

La producción de hormonas esteroideas a partir del colesterol se verifica con una formación intermedia de **pregnenolona**, precursor de la **progesterona** y de los **andrógenos** u hormonas sexuales masculinas, tales como la **androsterona** y la **testosterona**, de los estrógenos u hormonas sexuales femeninas, como la **estrona** y el **estradiol**, así como de los corticosteroides adrenales, la **corticosterona** y la **aldosterona** (132).

1.9. LIPOPROTEINAS

La historia del conocimiento de las lipoproteínas es relativamente reciente, siendo descubiertas en 1.920 por Macheboeuf en el suero de caballo, de donde las separó mediante la precipitación de las lipoproteínas plasmáticas con sulfato amónico.

En la década de los 40 se empezaron a aplicar las técnicas de ultracentrifugación para su separación por flotación, aprovechando la menor densidad de estas partículas con respecto a las proteínas del plasma.

1.9.1. FISICOQUIMICA Y ESTRUCTURA.

Ninguno de los lípidos circulantes, puede, por razones de solubilidad, ser disuelto en el plasma.

Excepto los ácidos grasos libres, que circulan asociados a la albúmina, todos los lípidos viajan en el plasma integrados en complejos macromoleculares, denominados **lipoproteínas**.

Tales partículas lipoproteicas pueden considerarse como estructuras micelares que entran en estado de equilibrio entre sí y con los tejidos; la velocidad de transferencia de sus componentes es variable, de forma que el colesterol libre se equilibra rápidamente, mientras que los ésteres de colesterol lo hacen lentamente y requieren el concurso de un factor proteico de transferencia.

Así pues, los lípidos son transportados desde los principales órganos de síntesis (intestino e hígado) hacia los otros tejidos de utilización (músculo, corazón, riñón, etc.) o de reserva (tejido adiposo) a través de un medio acuoso que es el plasma.

El carácter hidrófobo de los lípidos exige su asociación con apoproteínas especí

INTRODUCCION

ficas que permiten su solubilización y transporte.

Como acabamos de decir, la forma más simple de este tipo de asociación es la fijación de los ácidos grasos no esterificados a la albúmina plasmática, proteína que transporta igualmente otras sustancias hidrófobas derivadas del metabolismo (bilirrubina) o xenobióticas (medicamentos).

Sin embargo, el transporte de ácidos grasos esterificados (triglicéridos, fosfolípidos, ésteres de colesterol) necesita la formación de combinaciones lipoproteicas más complejas, generalmente de estructura micelar y forma más o menos esférica, de diámetro variable entre 70 y 2500 amstrong; las lipoproteínas contienen una o más apolipoproteínas que poseen características propias: la afinidad por los lípidos de ciertas zonas de la molécula y las propiedades hidrófilas de otras zonas que permiten la solubilización de los lípidos.

Las lipoproteínas también pueden activar enzimas del metabolismo lipídico (lipoproteinlipasa, LCAT) o reconocer sitios receptores en la membrana, primera etapa de la internalización de las lipoproteínas por las células.

Las lipoproteínas plasmáticas constituyen un amplio espectro de compuestos lipoproteoglúcidos de origen hepatointestinal destinados al transporte de lípidos.

Se distinguen cinco grandes clases de lipoproteínas circulantes: quilomicrones, VLDL, IDL, LDL, HDL con características físicoquímicas diferenciales.

Estas lipoproteínas no constituyen entidades moleculares en el sentido químico de la palabra, ya que prácticamente la totalidad de lípidos pueden ser extraídos por solventes orgánicos.

La densidad y la proporción del contenido proteico aumenta a medida que

disminuye el tamaño de las partículas.

Cada una de las clases lipoproteicas engloba una población heterogénea de partículas, con diferencias físicoquímicas y con distinto significado fisiopatológico.

Esta heterogeneidad, aún dentro de una clase lipoproteica, tiene una evidente implicación clínica por cuanto la determinación cuantitativa de un componente lipídico - colesterol, por ejemplo,- o apoproteico, constituye un índice poco discriminativo o sólo aproximado del verdadero patrón lipoproteico.

Especial mención merece la heterogeneidad de las HDL. Con la ultracentrifugación clásica se separan las subclases HDL2 y HDL3; dentro de las HDL2 se han separado, a su vez, con otros métodos de ultracentrifugación, las HDL2a y HDL2b. Por otra parte, mediante cromatografía de afinidad en columna de heparina- Sepharose, se separan dos subclases metabólicamente distintas de HDL (HDL sin apo E y HDL con apo E) y al propio tiempo la denominada Lp(a), complejo resultante del enlace covalente de una glucoproteína, denominada apo a, a la apo B-100, componente apoproteico de las partículas de LDL.

Una de estas subclases de HDL se fija a la heparina Sepharose y contiene apo E, mientras que la otra no lo hace y carece de apo E (el contenido de apo E va a condicionar la interacción con los receptores).

A excepción de las HDL nacientes que ofrecen una estructura discoidal, las lipoproteínas plasmáticas adoptan una forma esférica, que es la más estable para soportar la repulsión que el medio acuoso ejerce sobre los constituyentes hidrofóbicos de estas partículas

En cada una de estas partículas pueden distinguirse dos zonas bien definidas:

INTRODUCCION

1) Zona periférica formada por elementos polares, como son los fosfolípidos, el colesterol libre y las proteínas, que aísla la zona central del entorno acuoso y permite su solubilidad

INTRODUCCION

3.- Mediación de la interacción de ciertas lipoproteínas con receptores específicos de la superficie celular (136)(137).

1.9.2.1. Aspectos genéticos. Localización y estructura de los genes.

Los genes que controlan la síntesis y estructura de las apolipoproteínas tienen un origen común, que procederían de un pequeño gen ancestral por duplicación, fusión, adición de otros dominios, entrecruzamiento, etc.

Las mutaciones ocurridas a lo largo de la evolución en aquellas secuencias repetitivas es la base de la divergencia entre dichos genes, dando lugar a la adquisición de nuevas y características funciones en cada apoproteína (139)(140).

1.9.2.2. Estructura.

Apoproteína A-I

La apo A-I es la apoproteína más abundante del plasma humano, oscilando su concentración entre **100 y 150 mg/dl**, aproximadamente.

Su concentración es indicativa de las de HDL, ya que de ellas es el principal componente proteico.

Se trata de un polipéptido sintetizado fundamentalmente en **hígado e intestino**

La apo A-I es constitutiva de las **HDL**, de modo que en estados de deficiencia de esta apoproteína la concentración de HDL es bajísima y presentan una composición fuertemente alterada.

La apo A-I también se encuentra en los **quilomicrones**, aunque en baja proporción

poniéndose entre los lípidos apolares y el plasma.

La asociación entre lípidos y la mayoría de apoproteínas es sometida a la acción de la ley de masas; por ello, virtualmente, todas las apoproteínas pueden cambiar sus asociaciones lipoproteicas durante su estancia en el torrente circulatorio; excepcionalmente las apo B permanecen en la propia partícula a lo largo de toda su vida metabólica (133-135).

1.9.2. APOPROTEINAS. PRINCIPALES FUNCIONES.

Los componentes proteicos de las lipoproteínas, es decir, los constituyentes de la fracción que queda del complejo lipoproteico tras eliminar los lípidos, se denominan apoproteínas o apolipoproteínas, en cuya composición figura también una pequeña proporción de glúcidos. Se han aislado doce apolipoproteínas del plasma humano que se distribuyen desigualmente entre las diversas clases lipoproteicas.

Anteriormente se designaban las apoproteínas en base a sus aminoácidos carboxiterminales, pero en la actualidad, siguiendo la nomenclatura propuesta por Alaupovic, se les designan por las letras A, B, C, etc. Las apoproteínas F, G, H son muy minoritarias y su papel está aún por definir.

De acuerdo con la definición de Alaupovic, las apoproteínas son proteínas transportadoras de lípidos que tienen capacidad de formar partículas polidispersas y solubles cuando se asocian con ellos.

Sus principales funciones son:

- 1.- Fijación de lípidos y mantenimiento de la estructura lipoproteica.**
- 2.- Activación o inhibición de las enzimas clave que regulan el metabolismo lipoproteico en el torrente circulatorio.**

3.- Mediación de la interacción de ciertas lipoproteínas con receptores específicos de la superficie celular (136)(137).

1.9.2.1. Aspectos genéticos. Localización y estructura de los genes.

Los genes que controlan la síntesis y estructura de las apolipoproteínas tienen un origen común, que procederían de un pequeño gen ancestral por duplicación, fusión, adición de otros dominios, entrecruzamiento, etc.

Las mutaciones ocurridas a lo largo de la evolución en aquellas secuencias repetitivas es la base de la divergencia entre dichos genes, dando lugar a la adquisición de nuevas y características funciones en cada apoproteína (139)(140).

1.9.2.2. Estructura.

Apoproteína A-I

La apo A-I es la apoproteína más abundante del plasma humano, oscilando su concentración entre **100 y 150 mg/dl**, aproximadamente.

Su concentración es indicativa de las de HDL, ya que de ellas es el principal componente proteico.

Se trata de un polipéptido sintetizado fundamentalmente en **hígado e intestino**

La apo A-I es constitutiva de las **HDL**, de modo que en estados de deficiencia de esta apoproteína la concentración de HDL es bajísima y presentan una composición fuertemente alterada.

La apo A-I también se encuentra en los **quilomicrones**, aunque en baja proporción.

Funciones.-

Aparte de dar estabilidad a las HDL, la apo A-I ejerce otras funciones de re-

levancia:

a) **Activación de la LCAT**, por lo que la propia apoproteína de una HDL facilita que se esterifique el colesterol libre que porta esa misma partícula lipoproteica.

b) La segunda función que se le asigna, es la de **ligando de un receptor o aceptor de membrana**.

c) **Como factor estabilizador de la prostaciclina**.

Un dato importante de esta apoproteína es el hecho de que su papel fisiológico parece restringido a su localización en HDL.

De esta manera, y aunque parte de la apo A-I sea sintetizada en el intestino y transportada por los Quilomicrones, no parece desempeñar en los mismos ninguna función adicional a la correspondiente a la transferencia del exceso de su material de superficie a la HDL que ocurre durante su catabolismo.

Apoproteína A-II

Es la segunda proteína más abundante en las **HDL**, asociándose también a los **quilomicrones** pero en menor proporción.

Su concentración en plasma humano se encuentra entre 30 y 50 mg/dl. Se sintetiza en **hígado e intestino**. En determinada proporción con la apo A-I sobre una misma partícula lipoproteica, la apo A-II puede incluso estimular la actividad de aquella enzima.

Apoproteína A-IV

La apo A-IV se asocia con los **quilomicrones** y también a la **HDL**, pero la mayor parte se encuentra libre, no asociada a lipoproteínas.

Su concentración en plasma oscila en torno a 15 mg/dl. Se sintetiza fundamentalmente en **intestino**.

Cuando la LCAT está activa la apo A-IV se encuentra asociada a las HDL-3 y viceversa, de manera que se ha sugerido que la formación de un complejo ternario LCAT-apo A IV-HDL3 es un evento relevante en el metabolismo de estas lipoproteínas.

Apoproteína B

Existen dos especies de apo B, la apo B-100 y la apo B-48. La primera es la constituyente esencial de VLDL, IDL y LDL, y la apo B-48 lo es de los quilomicrones.

En humanos, la apo B-48 se sintetiza exclusivamente en el enterocito, mientras que la apo B-100 es de procedencia hepática, de ahí su localización particular en aquellas proteínas.

Ambas proceden de la expresión de un mismo gen, cuyo mRNA es procesado diferentemente en hígado que en intestino.

Apoproteína C

Las apo C, son una familia de péptidos de bajo peso molecular y sintetizados en el hígado.

Estas apoproteínas se encuentran en gran proporción en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y en pequeña cantidad, en las HDL. Existen tres subtipos de apo C (apo C-I, apo C-II, y apo C-III) que analizamos a continuación.

APO C-I.

Su concentración en plasma es de 5 mg/dl. Se encuentra solamente en la VLDL y en pequeña proporción en la HDL. Su principal función parece residir a nivel de la activación de LCAT.

APO C-II.

Se encuentra en VLDL y HDL. Su concentración en el plasma es de alrededor de 4 mg/dl. Su principal función radica en su papel como activador obligado de la lipoproteinlipasa.

APO C-III

Es la más abundante de todas las apo C (8-15 mg/dl) siendo componente importante de VLDL y HDL.

En cuanto a su función inhibe la interacción de la apo E con su receptor y, con ello, el aclaramiento de los quilomicrones remanentes por el hígado.

En cualquier caso, la actividad de la LpL sobre una partícula concreta parece depender de la razón apo C-II/apo C-III en la misma.

APOPROTEINA D

Se encuentra en una proporción de 5.6 mg/dl. Se sintetiza en hígado mayoritariamente. Su función permanece por descifrar aunque se ha propuesto que está relacionada con la LCAT.

Parece estar involucrada en el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado.

APOPROTEINA E

Su concentración en plasma es relativamente baja (3-6 mg/dl) pero presente en todas las clases de lipoproteínas a excepción de las LDL.

Se sintetiza en hígado y en diversos tejidos pero escasamente en intestino, por lo que la dotación de apo E de los quilomicrones procede por transferencia desde otras lipoproteínas.

Está demostrado que la apo E protagoniza el aclaramiento de los quilomicrones remanentes a través de su receptor específico y también participa, junto con la apo B-100, en el aclaramiento de las VLDL o IDL por el receptor hepático.

La patología humana confirma ese importante papel de la apo E a la vista de la acumulación de esas lipoproteínas que se da en los pacientes deficientes en esta apoproteína, los cuales, a su vez, presentan xantomas tuboeruptivos y enfermedad cardiovascular prematura (138-144).

1.9.3. LIPOPROTEINAS: SINTESIS Y SECRECION

Las lipoproteínas plasmáticas son sintetizadas por dos tipos de células epiteliales: el **enterocito** y el **hepatocito**, que poseen una gran capacidad de síntesis lipídica y proteica y, al mismo tiempo, un sistema secretor que libera las partículas lipoproteicas a la circulación linfática y sanguínea.

Los **glicerolípidos (triglicéridos, fosfolípidos)** son sintetizados por un conjunto de enzimas localizados en las membranas del **retículo endoplásmico liso (SER) y rugoso (RER)**, mientras que la síntesis del colesterol necesita la participación de enzimas del **citósol** y de otros fijados a las **membranas microsomales y mitocondriales**.

Las apolipoproteínas, como las otras proteínas plasmáticas, son sintetizadas por el **sistema polirribosomal del retículo endoplásmico rugoso**.

La membrana del retículo endoplásmico es asimétrica y la totalidad de los enzimas de esterificación y de transferencia que intervienen en la síntesis de los glicerolípidos se encuentran en la superficie externa (citoplásmica) de la membrana.

Los lípidos destinados a la exportación deben atravesar la doble capa de fosfolípidos de la membrana para emigrar al interior del sistema de canales y vesículas del

retículo endoplásmico liso.

Las cadenas de apoproteínas poseen grupos lipófilos y así, la combinación con los lípidos debe hacerse progresivamente a medida que la lipoproteína naciente avanza en los canales del retículo endoplásmico liso a partir del sitio donde se inicia su formación, que es probablemente la zona de unión del retículo liso con el granuloso.

Durante esta etapa y, posteriormente, en las vesículas y cisternas del aparato de Golgi, la glicosilación de las apoproteínas se completa, así como la adición de ácido siálico a las apo C.

Las vesículas secretoras llenas de lipoproteínas se desprenden del aparato de Golgi, dirigiéndose hacia la membrana plasmática del hepatocito, con la cual se funde la membrana vesicular, que se abre a continuación, dejando salir al espacio de Disse su contenido de VLDL.

La última etapa del proceso de secreción plantea el problema del mecanismo que dirige específicamente las vesículas secretoras hacia el polo plasmático de la célula, permitiendo la secreción en la circulación sanguínea y no en la bilis.

Es posible que algún componente de la membrana vesicular tenga afinidad por receptores existentes únicamente en la zona de la membrana celular limitante del espacio de Disse.

El esquema de formación y de transporte de las VLDL es probablemente válido para las HDL. Las HDL nacientes son posteriormente modificadas gracias a los intercambios de componentes superficiales con las lipoproteínas plasmáticas y sobre todo a la acción de la lecitina-colesterol-aciltransferasa.

Normalmente, el hígado no produce betalipoproteínas o LDL, que son un pro-

ducto de degradación de las VLDL en la circulación.

Los mecanismos de síntesis y secreción de lipoproteínas por el intestino son similares a los descritos en el hígado.

El intestino produce y segrega en la linfa quilomicrones, VLDL y, probablemente, pro-HDL, que son rápidamente transformadas en la circulación.

1.9.3.1. Formación extracelular de lipoproteínas.

La forma principal de exportación de lípidos desde las células hepáticas e intestinales a la circulación es los **quilomicrones** (exclusivamente intestinales), las **VLDL** y las **pro-HDL**. La composición y la estructura de estas lipoproteínas comienzan a modificarse desde el momento en que salen al espacio extracelular.

Sus lípidos y apoproteínas se intercambian continuamente con los de las lipoproteínas plasmáticas, gracias a un juego de reacciones enzimáticas y de intercambios de componentes superficiales complejos.

1.9.3.1.1. Formación de LDL

Los quilomicrones y las VLDL nacientes son pobres en proteínas. Al salir de la célula, primero en el espacio extracelular y después en la circulación sanguínea, se efectúa una transferencia de apo-C procedente de las HDL, así como otras apoproteínas de peso molecular más alto.

La adición de proteínas tiene un papel particularmente importante para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, pues la apo C-II activa la hidrólisis de triglicéridos por la lipoproteinlipasa, posiblemente facilitando el contacto de la lipoproteína substrato con el enzima, que se encuentra normalmente fijado a la superficie de las células endoteliales de los capilares sanguíneos, en particular, en el tejido adiposo

y muscular.

A pesar de la localización central de los triglicéridos en la molécula de lipoproteína, la reacción de hidrólisis con liberación de ácidos grasos y glicerol se hace rápidamente facilitada por la gran movilidad de las moléculas de triglicéridos a 37 grados en el núcleo de la partícula, y también, posiblemente, por la acción fosfolipásica que debe de romper la continuidad de la capa externa polar (fosfolípidos, proteínas) de la lipoproteína.

A medida que la acción de la lipoproteinlipasa se desarrolla, las moléculas de quilomicrones y de VLDL van disminuyendo de tamaño, por pérdida de componentes del núcleo y, como consecuencia, la capa superficial forma pliegues compuestos de fosfolípidos, apoproteínas y colesterol.

Piezas de estos componentes superficiales se desprenden para unirse a las HDL; el colesterol es esterificado por la LCAT y emigra al centro de la lipoproteína, mientras que las apo C son cedidas de nuevo a las VLDL nacientes, para recomenzar el ciclo.

Las partículas parcialmente catabolizadas forman "remnants", lipoproteínas más pobres en triglicéridos, llamadas lipoproteínas de densidad intermedia o **IDL**, más ricas en apo-B.

Las **IDL** son metabolizadas en el área esplácnica y principalmente en el hígado.

En el hombre, la transformación de VLDL en "remnant" se opera como en la rata y estas partículas son, a su vez, modificadas por la lipasa hepática, que continúa a hidrolizar los triglicéridos; la captación hepática de estas partículas es poco importante y la mayor parte de ellas se encuentra en la circulación como partículas formadas de apo-B, colesterol esterificado y fosfolípidos y pequeñas cantidades de colesterol y triglicéridos.

dos: las LDL, o beta-lipoproteínas.

Las LDL son, pues, el producto principal de transformación extracelular de las VLDL. En el hombre, sólo una pequeña parte de los "remnants" son metabolizados en el hígado, mientras que en la rata la mayoría de los "remnants" procedentes del catabolismo de las VLDL son captados por el hígado y el resto es transformado en LDL.

Esta diferencia explica que el plasma humano sea mucho más rico en LDL que el de rata y abre la perspectiva del origen de lipoproteínas de densidad intermedia en ciertas hiperlipemias humanas, en las que la transformación en cascada **VLDL == => IDL == => LDL** sería defectuosa.

1.9.3.1.2. Formación de HDL

El hígado y el intestino segregan HDL cuya estructura y composición son diferentes de las HDL aisladas a partir del plasma.

Las partículas nativas, o pro-HDL, aparecen en microscopía como discos circulares, formados probablemente de dos capas superpuestas de lípidos polares (fosfolípidos, colesterol) en cuyo borde están fijadas las apoproteínas.

Estas partículas se encuentran en el plasma de sujetos con ausencia congénita de LCAT. Este enzima utiliza las pro-HDL como sustrato; la reacción transfiere el ácido graso en posición C2, preferentemente araquidónico, de las lecitinas al colesterol.

Los productos son la lisolecitina, que es fijada por la albúmina y captada rápidamente por las células, y el colesterol esterificado, de propiedades apolares, que emigra al centro de la pro-HDL. Esta reacción es responsable, probablemente, de la transformación de las partículas discoidales en otras esféricas, pseudomicelares, formadas por un núcleo apolar rodeado de una capa polar (fosfolípidos, colesterol y proteínas), que son

las HDL maduras.

Las HDL reciben también una parte de los componentes superficiales que se desprenden de los quilomicrones y las VLDL durante el catabolismo, lo que compensa probablemente la pérdida de colesterol y fosfolípidos superficiales consecutiva a la acción de la LCAT.

En resumen, el hígado y el intestino delgado producen dos tipos principales de lipoproteínas: las VLDL y las pro-HDL.

El intestino produce, además, los quilomicrones, de estructura parecida a la VLDL.

Estas lipoproteínas nativas son formadas en el retículo endoplásmico, completadas en el aparato de Golgi y segregadas por un proceso de exocitosis.

Las lipoproteínas nativas son rápidamente transformadas por intercambio de componentes superficiales con las lipoproteínas plasmáticas y como consecuencia de la acción de tres enzimas: la **lipoproteinlipasa**, la **lipasa hepática** y la **LCAT**. Las LDL son un producto de transformación extracelular de las VLDL, mientras que las HDL maduras proceden de la transformación de las pro-HDL en la circulación (145-148).

1.9.4. LIPOPROTEINAS. CLASIFICACION Y NOMENCLATURA

La clasificación y nomenclatura de las lipoproteínas se basan en sus características fisicoquímicas y comportamiento en los procesos de purificación. Así, al someter una muestra de suero o de plasma a electroforesis de zona, y después de teñir los lípidos, aparecen varias bandas, las beta-lipoproteínas, pre-beta-lipoproteínas y las alfa lipoproteínas, según que su movilidad corresponda con las respectivas bandas del proteinograma clásico.

Su diferente movilidad viene determinada por la carga neta que adquieren las apoproteínas al pH básico en que se realiza este tipo de electroforesis.

Así, en la banda alfa, la que más migra hacia el ánodo, se concentran lipoproteínas ricas en apoproteínas, y en la banda beta se localizan lipoproteínas con apoproteína menos ácida que en la banda pre-beta.

Otras lipoproteínas, los quilomicrones, no migran en esas condiciones y permanecen en el origen, debido no tanto a su escaso contenido en apoproteína como a su gran tamaño que les impide penetrar a través de los poros del soporte electroforético.

Cada una de esas bandas en la electroforesis se corresponde unívocamente con las diferentes clases de lipoproteínas separadas por ultracentrifugación.

Existe una importante excepción, como es la lipoproteína (a) que, teniendo una composición cualitativamente más próxima a las beta que a las pre-beta, migra en esta última posición.

Por otra parte, la LpX, lipoproteína que aparece en ciertas patologías hepáticas y de vías biliares, migra en posición catódica.

La propiedad que más profusamente se ha utilizado para separar las diferentes clases de lipoproteínas es su densidad, que viene determinada por la proporción de lípidos frente a proteínas.

Así, de menor a mayor densidad se distinguen los **quilomicrones**, las lipoproteínas de **muy baja densidad o VLDL**, las de **densidad intermedia o IDL**, las de **baja densidad o LDL** y las de **alta densidad o HDL** con sus distintas subpoblaciones. También se incluye la **Lp (a)**, lipoproteína que no se separa dentro de un margen de densidades propio y característico, sino que cabalga entre las LDL y las HDL.

En la situación fisiológica normal, las VLDL son minoritarias en cuanto a número de partículas aunque son las que mayor cantidad de triglicéridos transportan.

Para expresar los niveles de cada clase de lipoproteínas se suele hacer referencia a la concentración plasmática o sérica de alguno de sus componentes, normalmente el colesterol.

De modo que esa expresión no refleja el número de partículas de cada clase.

En la especie humana, más de 2/3 del colesterol circula asociado a la LDL y sólo 1/4 a la HDL, pero son más abundantes estas últimas (en cuanto al número de partículas) que las primeras.

Los quilomicrones, debido a su rápido catabolismo, prácticamente no se detectan en el plasma a las 10-12 horas desde su última ingesta. Durante el período de absorción intestinal y en ciertas patologías, los niveles de quilomicrones en el plasma son notables.

Es importante señalar que cada una de aquellas clases de lipoproteínas comprende varios tipos de partículas, pudiéndose diferenciar diversas subclases.

1.9.4.1. Quilomicrones

Los quilomicrones son un conjunto de lipoproteínas de origen intestinal, de gran tamaño y con una densidad hidratada inferior a 0,95 g/ml y un coeficiente de flotación superior a 400.

Más del 85% del peso de la partícula corresponde a triglicérido, mientras que sólo 2% es proteína.

Los quilomicrones transportan los lípidos absorbidos desde el intestino hacia los distintos tejidos y el hígado.

Los quilomicrones están constituidos principalmente por **triglicéridos**, junto con

menores cantidades de **fosfolípidos, colesterol libre, ésteres de colesterol y proteína.**

La vida media de los quilomicrones en plasma es de unos pocos minutos y su degradación catabólica conduce a la aparición gradual de los denominados **quilomicrones remanentes** o partículas residuales.

Los quilomicrones remanentes contienen **menos triglicéridos y más ésteres de colesterol, apoproteína E y ácidos grasos libres** que sus precursores.

Dos aspectos de su composición son característicos de estas lipoproteínas.

El primero es que poseen una apoproteína, la **apo B-48**, que se sintetiza exclusivamente en enterocitos; el segundo es que contienen **ésteres de retinol.**

Estas lipoproteínas realizan el transporte de esta vitamina desde el intestino al hígado y ahí, parte se acumula en las células estrelladas y parte sale al plasma en su forma de alcohol y circula asociado a la proteína enlazante de retinol, de manera que los quilomicrones y sus remanentes son las únicas lipoproteínas que contienen ésteres de retinol.

Aproximadamente del 5 al 20 % de la proteína de los quilomicrones linfáticos es apo B48 y el resto se halla constituido por Apo A y Apo C.

Los quilomicrones de los linfáticos pierden apo A, pero ganan apo C y E de las HDL cuando penetran en el plasma.

La identificación de los quilomicrones se suele realizar en el laboratorio mediante electroforesis, pero su separación del resto de lipoproteínas es difícil, debiéndose realizar por centrifugación suave del plasma; en otro caso los quilomicrones se obtienen junto con las VLDL.

Normalmente el pico de quilomicronemia se produce entre las tres y seis horas

tras la ingestión de una comida grasa y disminuye gradualmente. La tasa de aclaramiento de quilomicrones del plasma es rápida, con una vida media de menos de una hora, y normalmente no se los detecta tras doce horas de ayuno.

1.9.4.2. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

Las **VLDL** son de origen hepático, tienen un tamaño y un coeficiente de flotación algo inferiores a los quilomicrones y una densidad superior, comprendida entre 0.95 y 1.006.

Su componente mayoritario son los triglicéridos, que representan el 55% aproximadamente de la masa total de la partícula.

Una partícula de **VLDL** contiene más de 10.000 moléculas de triglicérido, 3000-4000 de fosfolípidos, 2000-3000 de colesterol libre y otras tantas de colesterol esterificado.

La función más relevante de las **VLDL** es transportar triglicéridos del hígado a otros tejidos.

Constituye, junto con los quilomicrones, el grupo de lipoproteínas "ricas en triglicéridos".

Las principales diferencias entre quilomicrones y **VLDL** son sus lugares de síntesis y la fuente de los triglicéridos que transportan. Las **VLDL**, como ya hemos dicho, se sintetizan fundamentalmente en el hígado y su función clave consiste en transportar los triglicéridos sintetizados de forma endógena. Sin embargo, algunas **VLDL** se sintetizan en el intestino delgado, donde actúan como vehículo para la reabsorción de colesterol endógeno y ácidos grasos de origen biliar.

En seres humanos, la tasa de aclaramiento de las **VLDL** es menos rápida que la

de los quilomicrones, con una vida media de dos a cuatro horas.

La separación física de unas respecto a otras, entraña dificultades.

Las VLDL poseen **apo B-100** (una molécula por partícula) y **apenas apoproteínas del grupo de las A**, mientras que los quilomicrones contienen apo B-48 y una cantidad apreciable de A-1, A-II, y A-IV.

Como característica general se observa que conforme disminuye el tamaño y aumenta la densidad de estas partículas, disminuye su contenido absoluto de triglicéridos y de apoproteína E y C y aumenta el contenido relativo de los otros componentes. Respecto a la apo B-100, se conoce también que su reactividad varía según el grado de lipólisis que haya sufrido la VLDL.

1.9.4.3. IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia

Las IDL son lipoproteínas minoritarias en la situación fisiológica normal.

En ultracentrifugación se separan en el estrecho rango de densidad comprendido entre 1006 y 1019 gm/l.

Proceden de la degradación en el plasma de las VLDL, por pérdida de triglicéridos y otros cambios en la composición lipídica y apoproteica, existiendo una gradación continua entre las VLDL y las IDL en las distintas características.

1.9.4.4. LDL: Lipoproteínas de baja densidad

La función prominente de las LDL (junto con las HDL) es facilitar el trasiego de colesterol entre los tejidos. El componente mayoritario de las LDL es el colesterol esterificado, que llega a representar alrededor de un 40% del peso seco de las partículas.

Poseen una densidad que oscila entre 1.19 y 1063 g/ml.

Se puede calcular que una partícula promedio de LDL contiene hasta 1500 mo-

léculas de colesterol esterificado, unas 500 de colesterol libre, 650 de fosfolípido y menos de 100 de triglicéridos.

Sin embargo, la partícula de LDL posee una sola molécula de apo B-100.

Al comparar estas cifras con las correspondientes a las VLDL destaca que éstas poseen muchas más moléculas de cualquier lípido que las LDL, incluido el colesterol esterificado, por lo que en la transformación de las VLDL en LDL debe ocurrir algún proceso que dé cuenta de esas pérdidas.

Las LDL son quizás la clase de lipoproteínas más homogénea, por cuanto todas ellas contienen una sola molécula de apo B-100 estando prácticamente exentas de otras apoproteínas.

Las pequeñas diferencias entre unas y otras en el contenido de lípidos (principalmente ésteres de colesterol) determinan la existencia de las distintas partículas, configurando una población polisversa de lipoproteínas, como se evidencia por ultracentrifugación analítica.

Se diferencian al menos tres subpoblaciones: LDL-I, LDL-II, y LDL-III de mayor a menor tamaño.

La abundancia de unas u otras está determinada genéticamente, presentando el 85% de la población un perfil en donde predominan las LDL-II (patrón A), mientras que en el resto predominan las LDL-III (patrón B).

El patrón B es típico de los pacientes con hiperlipemia familiar combinada y se asocia con un elevado riesgo cardiovascular.

La lipoproteína LDL intravascular es catabolizada a través de una vía mediada por receptores.

1.9.4.5. HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

Las HDL son las lipoproteínas de mayor densidad, menor tamaño y mayor relación superficie / volumen, por lo que la proporción de proteína y fosfolípidos (componente de la superficie lipoproteica) frente a ésteres de colesterol se incrementa notablemente respecto a las otras lipoproteínas.

Menos del 16% del peso de una partícula de HDL corresponde a colesterol esterificado y la proporción del colesterol plasmático que circula en estas proteínas es menor que en LDL, en la especie humana.

Se identificaron tres subpoblaciones de HDL mediante ultracentrifugación, **HDL1**, **HDL2**, y **HDL3**.

Las primeras son muy minoritarias en sujetos normales pero abundan en la rata, y en animales alimentados con colesterol, por lo que también se denominaron HDLc.

Son relativamente ricas en colesterol y poseen un tamaño superior al de las otras HDL, un peso de 500 kilo daltons y una densidad alrededor de 1063 g/ml, por lo que prácticamente resulta imposible separarlas de las LDL y HDL2 mediante ultracentrifugación del plasma.

Pero por su alto contenido en apo E, pueden purificarse por cromatografía de afinidad.

Las **HDL2** comprende un grupo de partículas con densidad situada entre 1063 y 1125 g/ml. Son mucho más pequeñas que las anteriores y su proteína mayoritaria es la **apo A-1**. Su concentración en plasma varía notablemente entre mujeres y hombres (20 y 10 mg de colesterol respectivamente) y se correlacionan inversamente con los niveles

de triglicérido.

Las **HDL3** son las más densas (1.125 - 1.21 g/ml) y abundantes (alrededor de 35 mg/dl de colesterol).

Podemos decir que hasta el 90% de las proteínas de las HDL es apo A.

Los estudios con VLDL marcada han puesto en evidencia que la apo C pasa rápidamente de las VLDL a las HDL y viceversa.

Así pues, parece que la HDL actúa como reservorio de la apo C, proveniente de los quilomicrones y las VLDL tras la lipólisis, siendo la apo C recuperada por los quilomicrones tras penetrar en el torrente sanguíneo a través del conducto torácico durante la lipemia alimentaria.

La liberación de los componentes superficiales de las lipoproteínas ricas en triglicéridos durante la lipólisis promueve la conversión de HDL3 en HDL2.

Las HDL se sintetizan tanto en el hígado como en el intestino delgado y su forma naciente es discoidal. Estas partículas nacientes están formadas principalmente por apo E, apo C, fosfolípidos y colesterol libre.

Posteriormente la apo E se ve sustituida en gran parte por apo A-I, la mayoría del colesterol pasa a ser esterificado como resultado de la enzima LCAT en sangre y la partícula se vuelve esférica.

El papel predominante del hígado en la síntesis de la apo E y apo C contrasta con el origen doble de la apo A-I (hígado e intestino delgado).

En general parece existir una relación recíproca entre las concentraciones de VLDL y HDL en plasma, con lo que la disminución del nivel de HDL inducida por dietas ricas en carbohidratos se debería aparentemente a un aumento del catabolismo

(133)(149)(150).

1.9.4.6. Lp(a)

La apo (a) es un polipéptido que presenta un elevado polimorfismo en la especie humana, habiéndose descrito hasta 11 alelos que codifican proteínas con peso molecular que van desde 400 hasta más de 800 kilodaltons. Es una proteína que también se detecta en otros mamíferos, especialmente en los hibernantes.

Posee características fisicoquímicas y antigénicas diferentes de las LDL. Es más densa. En la electroforesis presenta una tardía movilidad prebeta (lipoproteína prebeta final).

Su composición lipídica es similar a la de las LDL, pero posee un mayor contenido proteico debido a la presencia de 1 mol de apo (a) por mol de apo B-100.

Posee un contenido elevado de carbohidratos.

Por otra parte está altamente glicosilada con ácido siálico. La concentración de Lp (a) es muy variable entre los individuos, habiendo quien carece prácticamente de ella y otros que superan los 1000 mg/l, que equivalen aproximadamente a 33 mg de colesterol/dl.

Los datos disponibles sugieren que la Lp(a) se produce únicamente en el hígado, pero no por la vía de las VLDL, y en la circulación aparece asociada a la apo B-100, formando un puente disulfuro con ella, y constituyendo la denominada lipoproteína (a).

También es incierta la vía de eliminación del plasma, por cuanto interactúa deficitariamente con el receptor de LDL.

Presenta una alta homología con el plasminógeno y, concretamente, posee una copia de "kringle"-5 y numerosas del "kringle"4.

Esto le confiere a la apo (a) la facultad de competir con el propio plasminógeno por la unión a sus aceptores celulares, y con ello disminuir la producción de plasmina.

Esta homología estructural también le capacita para enlazarse a la fibrina y al fibrinógeno. De esta forma la lipoproteína (a), puede competir con la capacidad fibrinolítica del organismo, que podría significar una prolongación del trombo (151-153).

1.9.5. ENZIMAS, RECEPTORES Y PROTEINAS DE TRANSFERENCIA

1.9.5.1. Lipoproteinlipasas

La inyección intravenosa de heparina da lugar a la rápida aparición en plasma de enzimas lipolíticas, denominadas desde el punto de vista operativo actividad posheparina (ALPH). Esta actividad es compuesta, reflejando la presencia tanto de triglicérido lipasas como de fosfolipasas. La acción de la heparina consiste en desplazar las enzimas lipolíticas de sus zonas de anclaje en el endotelio vascular y el efecto máximo se obtiene con una dosis de 1 mg (100 u.i.) por Kg de peso corporal.

A) La lipoproteinlipasa (LPL) o extrahepática es la principal responsable de la hidrólisis en el plasma de los triglicéridos transportados por los quilomicrones y la VLDL.

La LPL se encuentra presente fundamentalmente en tejido adiposo, tejido muscular, corazón, pulmón y glándula mamaria.

Es una glicoproteína de un peso molecular de 67.000 y con un contenido en hidratos de carbono del 8,3%. Tras su síntesis en el retículo endoplásmico como una forma rica en manosa, es transportada hacia el aparato de Golgi, donde tiene lugar la glicosilación y activación previa a la secreción.

Es probable que la actividad de la LPL en tejido adiposo y muscular esté

INTRODUCCION

controlada de modo distinto: en tejido adiposo es posible encontrar un pool inactivo, mientras en corazón, no. Otros puntos de control son los que se efectúan a nivel de síntesis de la enzima y de la secreción del mismo.

La insulina estimula la síntesis del RNAm en el adipocito pero no en el músculo cardiaco.

La actividad LPL (liberable en el plasma por la inyección de heparina), se caracteriza por ser inhibida por elevadas concentraciones de sal y sulfato de protamina, como hemos dicho anteriormente. Su sustrato fisiológico son los triglicéridos contenidos en los quilomicrones y VLDL, frente a los que actúa como una acilglicerol éster hidrolasa.

En la molécula de LpL se distinguen diferentes dominios:

- * Un lugar de unión de polianiones. Este dominio sirve para anclar la enzima a la superficie del endotelio.
- * Un lugar de unión a lípidos.
- * Un lugar de interacción con la apo C-II. Se desconoce el mecanismo de su activación por esta lipoproteína, si bien se sabe que la apo C-II no estimula la unión enzima-sustrato, sino que induce cambios conformacionales en la LpL.
- * Un dominio catalítico.
- * Un lugar de unión a ácidos grasos. La unión de la LpL a ácidos grasos libres inhibe su actividad.

La actividad de la LpL en los diversos tejidos es distinta y varía dependiendo del estado nutricional y endocrino del organismo. Durante el periodo absortivo, la actividad LpL del tejido adiposo es elevada, y la de corazón baja. Esto hace que los triglicéridos de la dieta sean dirigidos preferencialmente hacia el tejido adiposo.

Durante el ayuno, la actividad LPL en corazón es elevada y la de tejido adiposo baja. Esto permite que el músculo cardiaco pueda obtener los ácidos grasos necesarios para su consumo.

B) Triglicérido lipasa Hepática (H-TGL)

Como la LpL, se encuentra unida al endotelio capilar a través de un brazo de glicosaminoglicano, participando en la hidrólisis de los triglicéridos y fosfolípidos transportados por las lipoproteínas.

El papel de la H-TGL en el metabolismo de las lipoproteínas no está bien definido como el de la LpL.

Existen evidencias de que la síntesis de esta enzima está regulada por el contenido intracelular hepático de colesterol, al igual que el receptor de LDL, la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa y la hidroximetilglutaril-coenzima A sintetasa.

Su actividad está regulada por diferentes hormonas, siendo inhibida por estrógenos y activada por andrógenos y L-tirosina.

En el hombre ha podido observarse que su actividad en plasma posheparina se correlaciona negativamente con las concentraciones de HDL2 y de IDL.

La hidrólisis de los fosfolípidos de las HDL2 por la H-TGL provoca un desequilibrio fosfolípidos / colesterol de la superficie de la partícula que se corrige tras la transferencia de colesterol hacia la célula adyacente.

Este hecho podría ser importante en el metabolismo de la HDL2. La intervención de la H-TGL en el metabolismo de las IDL podría ser uno de los eslabones necesarios en la conversión parcial de esta lipoproteína en LDL. Esto aún no está aclarado.

1.9.5.2. Lecitina colesterol acil transferasa (LCAT)

Es una enzima que se origina en el hígado, pero que ejerce su acción en el plasma, donde es encargada de catalizar la esterificación del colesterol presente en el torrente circulatorio.

Su función es la transesterificación del colesterol con ácidos grasos derivados de la posición 2 de la lecitina hasta el grupo 3-beta-OH del colesterol.

Su actividad se ve potenciada por apo A-1, apo A-IV y apo C-1, mientras que la apo D ejercería un efecto estabilizador sobre la enzima.

La acción de esta enzima insolubiliza el colesterol presente en la superficie de las HDL, favoreciendo su migración al interior de la misma partícula o su transferencia a otras familias de lipoproteínas como VLDL y LDL.

De esta manera se crea un desequilibrio en la superficie de la HDL que favorece la captación de colesterol celular no esterificado por esta partícula.

Los ésteres de colesterol transferidos pueden ser recirculados, principalmente hacia el hígado, gracias a la interacción de las lipoproteínas a que han sido transferidos, con receptores celulares específicos.

Para la esterificación del colesterol la LCAT utiliza preferentemente linoleato en lugar de otros ácidos grasos, situándose el linoleato en la posición 2 de la lecitina.

1.9.5.3. Receptor LDL

Una serie de estudios iniciados en 1973 condujeron a conseguir en 1985 el premio Nobel para Brown y Goldstein por su descubrimiento del receptor de LDL y la causa de Hipercolesterolemia Familiar (HF).

Los primeros estudios pusieron en evidencia que los fibroblastos cutáneos de sujetos normales, en cultivo, poseían receptores específicos en la superficie celular que

reconocían tanto a la B-100 como a la apo E (receptores B,E).

La LDL unida se incorporaba al fibroblasto en el interior de vesículas de endocitosis producidas en zonas invaginadas de la superficie celular en las que se localizaban los receptores LDL de la superficie celular.

Tras perder sus envolturas, las vesículas endocíticas se fusionaban para convertirse en endosomas en el interior de los cuales las LDL se disociaban de su receptor. Este último se reciclaba, volviendo a la superficie y reinsertándose en otra zona invaginada mientras que las LDL sufrían un proceso de digestión lisosomal.

Esta daba lugar a la degradación de la apo B y la hidrólisis de los ésteres de colesterol. El colesterol libre que resulta liberado sirve como control de la tasa de síntesis de colesterol en el interior de la célula mediante un proceso de retroregulación de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa).

El exceso de colesterol libre es reesterificado en el interior de la célula por la ACAT, que para este propósito utiliza preferentemente oleato.

La tasa de síntesis de los receptores LDL es regulada a su vez por un mecanismo de retroalimentación en relación con el contenido de colesterol de la célula.

Los receptores son sintetizados por los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y glicosilados en el aparato de Golgi.

Las mutaciones del gen que codifica el receptor LDL, localizado en el brazo corto del cromosoma 19, dan lugar a un deterioro de la degradación de las LDL, y, por tanto, producen Hiperlipidemia Familiar (HF).

El papel principal del receptor de LDL consiste en proporcionar una fuente constante de colesterol en todo el organismo para la síntesis de la membrana celular y

aportar colesterol a determinados órganos que lo precisan como sustrato de sus productos metabólicos, por ejemplo, ácidos biliares, hormonas sexuales, corticoesteroides.

Por tanto, el hígado, las gónadas y las suprarrenales se encuentran bien provistos de receptores LDL, siendo el hígado, debido a su tamaño, la zona principal en cuanto a su catabolismo de LDL mediado por receptor.

Los receptores LDL también captan VLDL remanentes o IDL y una subfracción de HDL que contiene apo E.

1.9.5.4. Hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG CoAR)

Es una glicoproteína de 97 kilodaltons que se detecta en el retículo endoplásmico de las células que poseen la capacidad de sintetizar colesterol, especialmente las del hígado, intestino delgado, suprarrenales y gónadas. El gen que codifica esta enzima se localiza en el cromosoma 5. La enzima cataliza la conversión de HMG CoA en ácido mevalónico y su actividad se ve retrorregulada por el producto final de la vía, el colesterol y también por metabolitos tales como el 26 hidroxicolesterol. La síntesis de colesterol endógeno disminuye cuando se expone a las células a lipoproteínas tales como la LDL, que facilita el aporte de colesterol exógeno y por tanto efectúa una retrorregulación de enzima, mientras que lipoproteínas tales como HDL, que promueven la salida de colesterol, tienen un efecto opuesto.

La regulación coordinada de la expresión del receptor de LDL y la actividad de la HMG CoA reductasa proporciona un mecanismo homeostático que asegura un aporte adecuado de colesterol a células tales como los hepatocitos, que metabolizan grandes cantidades cada día.

Los agentes farmacológicos que inhiben competitivamente la HMG CoA reduc-

tasa bloquean la síntesis de colesterol endógeno y por tanto estimulan la actividad del receptor LDL, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos del colesterol LDL.

1.9.5.5. Receptores de Quilomicrones remanentes

Los quilomicrones remanentes son aclarados mediante un proceso en el que participa un receptor hepático que reconoce la apo E de las superficies de las partículas, pero no la apo B-100.

La evidencia de que existe un receptor específico y de que el aclaramiento no se halla mediado por receptores B, E o LDL incluyen observaciones de que los quilomicrones remanentes son aclarados normalmente por pacientes homocigotos con HF, que carecen de receptores LDL, y observaciones de que el proceso responsable no se ve retrorregulado por la ingesta de colesterol, como en el caso del receptor LDL.

En ausencia de apo E, como sucede en la deficiencia de apo E, o en presencia de una isoforma anormal, como en la hiperlipoproteinemia de tipo III, se produce una acumulación de remanentes debido a una alteración de la captación.

Los quilomicrones remanentes son aclarados eficazmente por el hígado, al contrario de lo que ocurre con los quilomicrones intactos, cuya captación es inhibida por su elevado contenido de apoproteínas C.

Tras su unión con las células hepáticas, los quilomicrones remanentes son internalizados por endocitosis y, dependiendo de su contenido de colesterol, pueden ejercer una retrorregulación sobre el receptor de LDL. Por el contrario, las VLDL remanentes son captadas por el receptor B,E.

1.9.5.6. Otros receptores de Lipoproteínas

Se ha identificado un receptor de partículas HDL en cultivos de fibroblastos y células musculares lisas, cuya expresión se ve estimulada por la sobrecarga de colesterol.

Las HDL3 son captadas con mayor eficacia que las HDL2, siendo este proceso reversible y yendo acompañado por una salida de colesterol libre de la célula.

También se han descrito otros dos receptores de lipoproteínas, aunque no está claro en qué cuantía participan en el metabolismo de las lipoproteínas " in vivo ".

El receptor de LDL acetil o " receptor basurero" se detecta en los macrófagos y en las células endoteliales hepáticas, y capta y degrada LDL modificada químicamente, incluyendo LDL acetilada y oxidada.

Además, se ha identificado un receptor de beta-VLDL en los macrófagos, específico para quilomicrones, partículas VLDL grandes de sujetos hipertrigliceridémicos y VLDL con migración beta en pacientes con hiperlipoproteinemia de tipo III.

1.9.5.7. Proteínas de Transferencia de Lípidos (PTL)

Existen diferentes proteínas que participan en el proceso de transferencia de lípidos entre diferentes familias de lipoproteínas.

Existen datos de que la transferencia de colesterol éster entre las HDL y VLDL y de triglicéridos en dirección invertida está mediada por una proteína, denominada proteína de transferencia de colesterol éster. De esta forma se proporciona una vía de salida al colesterol éster acumulado en las HDL como resultado de la acción de la LCAT, manteniendo así la continuidad en el movimiento de colesterol de las células al plasma. La ausencia o deficiencia de este factor da lugar al acúmulo de colesterol éster en las HDL. Las proteínas de transferencias (PTL) más significativas son la **PTL-1** y la **PTL-2**.

PTL-1.-

Es una molécula muy rica en zonas hidrofóbicas, pero al mismo tiempo soluble en medios acuosos, ya que la mayoría de zonas hidrofóbicas, junto con los lípidos que transportan, se encuentran en el interior de la estructura tridimensional de la molécula.

Función fisiológica de la PTL-1.

La función fisiológica de la PTL-1 es la de mediar en el intercambio o transferencia neta de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las diferentes lipoproteínas plasmáticas y entre lipoproteínas y células.

El resultado de la acción de la PTL-1 es el de la homogeneización de las proporciones de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las diferentes familias de lipoproteínas.

La PTL-1 no distingue entre una molécula de éster de colesterol y una de triglicérido, de modo que la transferencia o intercambio dependerá en cada momento de la relación ésteres de colesterol / triglicéridos de las partículas implicadas en la transferencia.

Así, entre LDL y HDL, partículas con una relación ésteres de colesterol/triglicéridos parecida, se producirá fundamentalmente intercambio mientras que entre HDL ó LDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos existirá una transferencia neta de ésteres de colesterol hacia las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de triglicéridos hacia las HDL.

El tamaño de una molécula de triglicéridos es 1,5 veces superior al de una molécula de ésteres de colesterol, de manera que durante la acción de PTL-1 el núcleo

INTRODUCCION

de LDL y HDL aumenta de tamaño, pero este aumento sólo es transitorio ya que la lipasa hepática puede hidrolizar los triglicéridos de estas partículas.

De esta manera, la acción conjunta de la PTL-1 y lipasa hepática induce la formación de partículas de LDL y HDL más densas, y partículas ricas en triglicéridos relativamente enriquecidas en ésteres de colesterol.

Regulación de la actividad de la PTL-1.

El primer efecto regulador de su actividad lo encontramos en la LpL. Ésta induce un aumento de la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL hacia las partículas ricas en triglicéridos y de triglicéridos en sentido inverso como resultado de la acumulación de ácidos grasos libres en la superficie de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y HDL durante el proceso de la lipólisis.

Otro factor determinante del nivel de actividad de esta proteína, es la relación colesterol libre (CL) /fosfolípidos (PL) de las lipoproteínas.

Un aumento de la relación CL/PL implica un descenso de la actividad de transferencia de ésteres de colesterol desde VLDL y LDL hacia HDL, sin alterarse la transferencia en sentido inverso.

Un aumento de la relación ésteres de colesterol/triglicéridos aumenta el ordenamiento de las cadenas acil de los fosfolípidos y la actividad transferidora de ésteres de colesterol hacia HDL.

PTL-2.-

La otra proteína transferidora de lípidos, la PTL-2, transfiere fundamentalmente fosfolípidos desde las lipoproteínas que contienen apo-B y membranas celulares, hacia HDL.

La PTL-2, al contrario que la PTL-1 es termosensible.

Su función es la de facilitar la transferencia de fosfolípidos hacia HDL, pero también activa a la LCAT mediante el suministro de los fosfolípidos que ésta última precisa para su función (154-161).

1.9.6. METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

1.9.6.1. Introducción

Las principales direcciones en que tiene lugar el transporte de lípidos son las siguientes:

A) ABSORCION DE GRASAS.

Las grasas de la dieta se absorben en el intestino y son transportados por unas lipoproteínas que se denominan Quilomicrones.

B) SINTESIS DE GRASAS ENDOGENAS.

El hígado es el principal productor de grasas endógenas. Estas son vehiculizadas por medio de una familia de lipoproteínas denominadas VLDL, o de muy baja densidad.

Las VLDL dan lugar durante su metabolismo a otra familia de lipoproteínas, las LDL o lipoproteínas de baja densidad, que son las que aportan la mayor parte de colesterol a las células del organismo.

C) TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL

El exceso de colesterol presente en los tejidos periféricos es transportado hacia el hígado para su eliminación por medio de lipoproteínas de alta densidad o HDL.

1.9.6.2. Quilomicrones . Origen. Absorción de las grasas de la dieta.

Los quilomicrones vehiculizan lípidos de origen alimentario.

En el intestino delgado, las grasas de la dieta se mezclan con el colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares procedentes de la secreción biliar. Esta mezcla permite que la grasa de la dieta sea emulsificada integrándose formando micelas.

La digestión y absorción de los triglicéridos se hace fundamentalmente en el duodeno y yeyuno proximal. A nivel del duodeno, va a actuar una sustancia de gran trascendencia, la **lipasa pancreática**. Comprende un conjunto de enzimas específicas de los distintos ácidos grasos que integran los glicéridos.

Bioquímicamente se las cataloga como esterasas. El jugo pancreático humano contiene también **lecitinasa A**, de gran importancia, pues a partir de la lecitina, produce lisolecitina que coadyuva a la emulsión de las grasas.

La estimulación de la lipasa pancreática se hace por tres vías: **nerviosa**, a través del neumogástrico, **humoral**, por acción de la secretina y pancreozimina liberadas por la mucosa intestinal por la acción de los alimentos, y **química**, por la acción del ácido clorhídrico en una primera fase, puesto que más tarde la lipasa lo neutraliza e invalida el estímulo.

Pero para la acción de la lipasa pancreática, es necesario que las grasas sufran previamente un proceso de emulsión que se realiza fundamentalmente por las sales biliares como hemos citado más arriba. Gracias a esta emulsión, la lipasa transforma los triglicéridos en diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos y glicerol.

Esta mezcla de lípidos hidrolizados, junto con el colesterol libre y lisolecitina, atraviesan la membrana de la célula intestinal para ser reesterificados de nuevo en su retículo endoplásmico para formar triglicéridos y ésteres de colesterol.

Estos lípidos no polares son enrobados por una capa monomolecular integrada

por la apoproteína intestinal, apo B-48, diversas apo A (A-I, A-II y A-IV) y lípidos polares, fosfolípidos y colesterol. Las partículas así formadas se concentran en las vesículas secretoras del aparato de Golgi. Desde ahí, estos **quilomicrones nacientes** se incorporan a través de los vasos quilíferos de las vellosidades intestinales, al conducto torácico para alcanzar el torrente circulatorio.

Los **quilomicrones nacientes** son más ricos en triglicéridos, más pobres en colesterol y proteínas, y con una composición apoproteica diferente a la que encontramos en los quilomicrones que aislamos en el plasma.

Después de una comida, los quilomicrones son de gran tamaño y muy ricos en triglicéridos. En situaciones posabsortivas, en las que el flujo intestinal de triglicéridos es pequeño, los quilomicrones sintetizados (también denominados VLDL-intestinal) son de menos tamaño y relativamente pobres en triglicéridos.

1.9.6.2.1. Cambios de los quilomicrones en la circulación

Una vez en el plasma, los quilomicrones deben madurar, gracias a intercambios con la HDL. Adquieren apoproteínas adicionales (principalmente apo E y apo C II y CIII), procedentes de las HDL. La primera de ellas activaría la LpL, mientras que la segunda inhibiría la activación de la LpL por la C-II.

A su vez pierden apo A-I y apo A-IV.

Los quilomicrones **maduros**, así modificados interactúan con la lipoproteínlipasa, enzima fijada a la superficie endotelial de los capilares de tejido adiposo, muscular y otros tejidos extrahepáticos, produciendo una rápida hidrólisis de la mayoría de los triglicéridos que componen el núcleo de las partículas lipoproteicas.

A medida que los triglicéridos desaparecen de las partículas, los lípidos de la

superficie y las apos C y A son transferidas a las HDL o se utilizan para la formación de partículas HDL nacientes. Simultáneamente, es probable que exista transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL a estas partículas (mediadas por la PTL-1) .

La transferencia de C-II es más rápida que la de C-III, haciendo que los quilomicrones ya no sean un buen sustrato para la LpL. La partícula que ha quedado es más pequeña, más rica en colesterol y apo E y menos rica en triglicéridos. Recibe el nombre de **quilomicrón residual**.

1.9.6.2.2. Reconocimiento y catabolismo de las partículas residuales de quilomicrones.

Tras la pérdida de las apo C, la apo E retenida en la superficie de las partículas residuales de quilomicrones remanentes puede ser reconocida por receptores específicos de la superficie de las células del parénquima hepático.

Las partículas residuales de quilomicrones una vez fijadas al hepatocito se incorporan a la célula por endocitosis para ser transportadas a la región de los canalículos biliares, donde tiene lugar el catabolismo lisosómico de los componentes lipídicos y proteicos de las partículas.

Este proceso catabólico incluye la hidrólisis de ésteres de colesterol en colesterol libre que puede ser eliminado por vía biliar como tal o previa oxidación en ácidos biliares, o bien incorporado en las lipoproteínas sintetizadas en el hígado.

1.9.6.2.3. Significado funcional de la "vía quilomicrón".

Como consecuencia de este eficiente sistema de transporte, el colesterol absorbido en el intestino permanece en el plasma durante sólo unos minutos, razón por la cual la colesterolemia no es inmediatamente afectada por una dieta rica en colesterol.

La pérdida diaria de este esteroles por el organismo es de aproximadamente 1.100 mg, de los cuales, unos 850 derivan de la síntesis endógena de colesterol, y unos 250 mg proceden de la dieta.

1.9.6.2.4. Transporte de ácidos grasos

Cuando las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como los quilomicrones, interactúan con la lipoproteinlipasa, se liberan los ácidos grasos de los triglicéridos. La lipoproteinlipasa es activada por la C-II. Los ácidos grasos liberados durante la lipólisis se fijan inmediatamente a la albúmina circulante y, como resultado, son retenidos en solución.

Los ácidos grasos pueden tener tres destinos:

1. Pueden ser captados por los músculos y otros tejidos y ser utilizados para producir energía.

2. Pueden ser captados por el tejido adiposo donde serán resintetizados en triglicéridos para su almacenamiento. Cuando se necesita combustible, estos triglicéridos son sometidos a lipólisis para la lipasa del tejido adiposo, y de nuevo se liberan ácidos grasos en la circulación.

3. Pueden ser captados por el hígado donde servirán como fuente de combustible o para ser resintetizados en triglicéridos, que se utilizarán en la formación de lipoproteínas hepáticas ricas en triglicéridos.

1.9.6.3. V.L.D.L.

1.9.6.3.1. Ácidos grasos y VLDL. Síntesis endógena de lípidos.

La principal localización de la síntesis de colesterol en el organismo, es en el hígado. Si bien prácticamente todas las células del organismo pueden sintetizar esta molécula en caso de ser necesario, prefieren la utilización del colesterol plasmático procedente de

síntesis hepática.

Los ácidos grasos libres, además de proceder de la grasa de la dieta, pueden ser sintetizados por el organismo.

Al igual que ocurría con el colesterol, su principal lugar de síntesis es el hígado.

Ambos tipos de lípidos, aunque por vías metabólicas distintas, son sintetizados a partir del acetil-CoA, molécula que puede proceder de cualquiera de los principios inmediatos.

Los ácidos grasos libres del plasma son incorporados constantemente por el hígado en razón directa a la concentración plasmática, modulada por la relación ácidos grasos libres / albúmina y el flujo transhepático. Estos ácidos grasos, junto con los sintetizados a nivel del hígado a partir de precursores no lipídicos, alimentan el pool intrahepático de ácidos grasos susceptibles de ser esterificados o seguir la vía oxidativa (ciclo de Krebs).

Cuando la cantidad de ácidos grasos disponible, excede las necesidades oxidativas del órgano, se esterifican en su mayor parte en forma de triglicéridos. Una importante fracción de los triglicéridos sintetizados, que puede alcanzar los 100 g, diarios, debe ser excretada por el hígado para evitar la esteatosis hepática, esta es precisamente la función de las VLDL.

1.9.6.3.2. Vehiculación de lípidos endógenos.

El hígado vehiculiza los triglicéridos y parte del colesterol de su reservorio intracelular enpaquetándolo junto con determinadas proteínas transportadoras y fosfolípidos, en unas partículas conocidas como VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

La síntesis de VLDL por parte del hepatocito es un proceso continuo y depen-

diente del tamaño del reservorio intracelular de lípidos, ya que el hígado puede manejar pero no almacenar colesterol y triglicéridos.

Así, cuando la síntesis hepática de triglicéridos aumenta, ya sea en respuesta a un aumento de la llegada de ácidos grasos libres transportados por la albúmina, o bien por un aumento de síntesis de ácidos grasos libres en respuesta a una acumulación de sustratos (glucosa), aumenta la síntesis y secreción de la VLDL.

La VLDL es una lipoproteína rica en triglicéridos, que es secretada en forma de **VLDL naciente**, con apo B-100, apo E y apo C como principales apoproteínas.

Tras la adquisición de más apo C procedente de las HDL, así como ésteres de colesterol, las VLDL sufren la acción lipolítica de la lipoproteinlipasa y los ácidos grasos liberados se incorporan a los tejidos periféricos. La disminución del tamaño de las partículas que supone la hidrólisis de triglicéridos se acompaña de pérdida de constituyentes de la capa periférica (fosfolípidos y apo C) que son transferidos a la HDL.

Así se forman, como en el caso de los quilomicrones, partículas **residuales o remanentes (IDL)**.

1.9.6.4. Formación de las LDL

Las VLDL remanentes pueden tener dos destinos: pueden ser captadas por el hígado o transformadas en lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Normalmente, entre el 60-70 % de las VLDL remanentes son directamente eliminadas de la circulación por las células hepáticas, a través de la mediación de receptores específicos localizados sobre la superficie de estas células. Un tipo de receptor hepático es el receptor LDL; estos receptores están concentrados en áreas específicas de la superficie celular denominadas depresiones revestidas.

Los receptores LDL reconocen tanto la apo B-100 como la apo E.

Aparentemente las VLDL remanentes no eliminadas por el hígado pueden interactuar con la triglicérido-lipasa hepática, una enzima localizada en la superficie de las células hepáticas. Este enzima puede hidrolizar los triglicéridos restantes de las VLDL remanentes, produciendo las LDL ricas en colesterol. Durante la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL remanentes, se liberan ácidos grasos junto con las restantes apoproteínas solubles, apo E y pequeñas cantidades de apo C.

Normalmente, entre 30-40 % de todas las VLDL remanentes son convertidas a LDL.

1.9.6.4.1. Catabolismo de las LDL

El catabolismo de las LDL es mucho más lento que el de las VLDL, normalmente metabolizadas en pocas horas. Y en parte resulta de la interacción con receptores específicos finamente regulados en diversos tejidos extrahepáticos y en el hígado, que reconocen no sólo la apo B sino también la apo E. La fijación de las partículas de LDL al correspondiente receptor es seguida de endocitosis y catabolismo lisosómico de sus componentes. El colesterol liberado inhibe las síntesis de los receptores correspondientes, inhibe también la HMG CoA reductasa, enzima limitante de la síntesis de colesterol, y activa la enzima esterificante ACAT.

Estos receptores están sometidos a la influencia de factores genéticos, hormonales, dietéticos y farmacológicos.

Las LDL pueden ser también catabolizadas por otra vía no sometida a los mecanismos de regulación aludidos.

1.9.6.4.2. Significación funcional de la vía VLDL-LDL

Las LDL y sus precursores, las VLDL, constituyen un eficaz medio de transporte de colesterol y triglicéridos. En los tejidos extrahepáticos la LDL proporciona el colesterol necesario para la síntesis de membranas en células en división y la síntesis de esteroides en la corteza suprarrenal y en las gonadas.

1.9.6.5. Lipoproteínas de alta densidad. Origen

Las HDL, en su mayoría de origen hepático, constituyen el sustrato donde se esterifica el colesterol por acción de la LCAT. El colesterol sobre el que actúa la LCAT procede en parte de las células. El hígado produce y segrega al suero un precursor de las denominadas **HDL nacientes**. Tanto el hígado como el intestino delgado sintetizan HDL naciente. Estas partículas, que tienen forma discoidal, están formadas por una doble capa fosfolípica, dentro de la cual residen apo A-I, apo A-II, y posiblemente apo E.

1.9.6.5.1. Maduración de las HDL

Las **HDL nacientes** son buenos aceptores del colesterol no esterificado, que pueden proceder tanto de las membranas celulares de los diversos tejidos como de los revestimientos superficiales de otras lipoproteínas.

Cuando el colesterol no esterificado alcanza la superficie de las HDL nacientes, se transforma en éster de colesterol a través de la acción de la enzima (LCAT) que transfiere un ácido graso desde una molécula de lecitina a colesterol. Los ésteres de colesterol en las partículas HDL, forman un núcleo lípido, transformando las partículas en forma de disco, en esferas. La forma esférica más pequeña de HDL se denomina **HDL3**. Sin embargo, HDL3 continúa hasta adquirir más colesterol no esterificado, que a su vez se esterifica a través de la acción de la LCAT, agrandando todavía más la

lipoproteína y produciendo en consecuencia **HDL2**.

1.9.6.5.2. Ciclo de las HDL

El colesterol HDL se transforma en HDL2a mediante la adquisición de ésteres de colesterol que, a su vez, se convierte en HDL2b intercambiando ésteres de colesterol por triglicéridos, valiéndose de apo C-II y lipoproteinlipasa. A cambio, estas lipoproteínas ricas en triglicéridos reciben ésteres de colesterol de las HDL. Esta reacción de transferencia cruzada está mediada por una proteína de transferencia del éster colesterol.

Por último, las HDL2b enriquecidas en triglicéridos, son transformadas de nuevo en HDL3 mediante hidrólisis de sus triglicéridos, aparentemente a través de la acción de la triglicérido-lipasa hepática (HTGL).

1.9.6.5.3. Transporte inverso del colesterol

El colesterol sólo puede ser degradado y excretado por el hígado. Por una parte, el colesterol libre de las membranas superficiales de las células es transferido a las HDL, y a través de la acción de LCAT, el colesterol es esterificado.

Una parte del éster de HDL-colesterol, es lanzado hacia las VLDL, por la proteína de transferencia ya citada. El éster de colesterol en las VLDL puede entonces ser devuelto al hígado mediante la captación directa de las VLDL remanentes o después de la conversión de VLDL a LDL. Mediante el segundo mecanismo, es posible que las partículas enteras de HDL puedan ser eliminadas intactas por el hígado, mediado por receptores específicos para las HDL. 134, 147, 162, 164).

1.10. PATOGENESIS DE LA ATEROSCLEROSIS Y TROMBOSIS.

La enfermedad vascular es una respuesta del vaso a diversos tipos de lesión que responden a mecanismos diferentes.

El endotelio, como hemos indicado en un apartado anterior, está bajo el efecto de ciertas fuerzas que le pueden dañar, no desde el punto de vista anatómico pero sí desde el punto de vista fisiológico o funcional. Es decir, el endotelio microscópicamente es normal, pero, desde el punto de vista fisiológico, está alterado.

Esto ocurre, como ya hemos explicado, en zonas vasculares donde hay un cambio geométrico, cerca de las angulaciones o de las bifurcaciones que provocan una gran turbulencia de sangre pudiendo, a su vez, ocasionar un trastorno de permeabilidad del endotelio, aunque esté intacto anatómicamente.

Esta sería la injuria tipo I.

El endotelio, así alterado inicialmente desde el punto de vista funcional, da lugar a que los lípidos penetren, y también los monocitos que, liberando factores de crecimiento, darían lugar a la primera respuesta del vaso: la proliferación de la célula muscular lisa.

Los monocitos liberan también productos tóxicos y la célula endotelial muere.

A ésto lo denominaremos injuria tipo II.

Aquí, la arteria está dañada, ya no existe endotelio, siendo éste un proceso que ocurre desde dentro, no desde fuera.

Las plaquetas reconocen este daño endotelial de tipo II, se adhieren y liberan factores de crecimiento que, a su vez, hacen que la célula muscular lisa siga proliferando.

Posteriormente, la placa puede romperse y dar lugar a un proceso trombótico. El trombo puede llegar a ocluir el vaso o bien organizarse por tejido conectivo, creciendo entonces la placa aterosclerótica de una manera muy rápida.

Esto supondría la injuria tipo III.

El estadio IV es cuando la placa se rompe pero el trombo que se forma es totalmente oclusivo y da lugar a los síndromes coronarios agudos.

En el estadio V la placa aterosclerótica, ya avanzada termina ocluyéndose por un trombo. Esto no es una rotura de placa sino que es un fenómeno pasivo, siendo curiosamente un proceso silencioso, pues al miocardio le ha dado tiempo de desarrollar unas colaterales dado el proceso crónico que es.

Sin embargo, cuando sucede de una forma aguda la rotura, las placas, más pequeñas, se rompen bruscamente, produciendo sintomatología clara.

En el comienzo de la enfermedad, en los estadios I y II, los factores de riesgo, como el colesterol, etc, de los que más adelante nos ocuparemos, son aterogénicos, mientras que en los estadios III, IV y V hay otros factores de riesgo que denominamos trombogénicos.

1.10.1. MECANISMOS BASICOS.

Todo comienza cuando el endotelio está bajo el efecto de un daño relacionado con cambios reológicos: cambios que tienen lugar al pasar sangre a gran velocidad por unas zonas y a muy poca velocidad por otras, dependiendo de los diferentes diámetros y de la presencia de angulaciones y bifurcaciones: a esto lo denominamos **turbulencia**.

Por efecto de estos cambios hemodinámicos, en ciertas zonas se presenta un

engrosamiento fibroso de la íntima que puede evolucionar a lesiones ateromatosas en presencia de niveles elevados de lípidos en la sangre.

El endotelio normalmente es permeable a pequeñas cantidades de macromoléculas del tamaño de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En la pared arterial existe una concentración de estas lipoproteínas que es, aproximadamente, la décima parte de la concentración de las mismas en el torrente circulatorio.

Casi todas las lipoproteínas pueden pasar a través del endotelio normal. Pero, de modo especial, lo harían las lipoproteínas de baja densidad y el fibrinógeno, a causa, quizá, de sus cargas eléctricas.

Pasan a través de la pared arterial por medio de cadenas de vesículas transendoteliales de "poros amplios" que, a veces, llegan a formar un canal transversal a través del citoplasma.

Ahora bien, la permeabilidad endotelial aumenta en caso de dilatación de la arteria o de aumento de la tensión en la pared de la arteria por una Hipertensión arterial prolongada.

Cualquier tipo de lesión del endotelio arterial aumenta la permeabilidad endotelial a las macromoléculas plasmáticas (165).

1.10.2. HISTORIA NATURAL DE LA ATEROSCLEROSIS.

La edad en la que se inicia el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas varía entre las diferentes arterias.

En la aorta suelen encontrarse lesiones en la primera década de la vida, en las arterias coronarias en la segunda década y en las arterias cerebrales entre la tercera y cuarta década.

Las manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria y de enfermedad vascular periférica suelen tener lugar en la quinta década, mientras que los accidentes vasculares cerebrales suelen retrasarse una década o más.

A pesar de que cada una de estas manifestaciones suele iniciarse en edades distintas, el proceso responsable de todas ellas parece ser el mismo, y su desarrollo consta de diferentes fases:

a) **Engrosamiento de la íntima.** Hacia los 20 años de edad, el grosor de la capa fibromuscular de la íntima es prácticamente igual que el de la capa media.

No obstante, esta circunstancia parece ser característica de las arterias coronarias, ya que suele encontrarse en las coronarias de todos los grupos de población independientemente de su predisposición al proceso arteriosclerótico.

b) **Estría grasa.** Es debido al depósito de lípidos en células musculares lisas, espacios intersticiales y macrófagos, siendo uno de los primeros cambios "patológicos" identificables.

Los lípidos depositados son fundamentalmente colesterol y sus ésteres, con claro predominio de los de ácido oleico, que no es el predominante en el plasma.

c) **Placa fibrosa.** Estas placas consisten en depósitos de lípidos rodeados de una importante proliferación de células musculares lisas y tejido conectivo, que se elevan sobre la íntima arterial.

Los principales lípidos que se acumulan en estas placas son también colesterol y sus ésteres (en este caso linoleato de colesterol) que es el éster predominante en las lipoproteínas.

Este tipo de lesiones se ha relacionado con la enfermedad arteriosclerótica.

Si bien la relación de estas lesiones con las estrías grasas no está plenamente confirmada, parece ser que los factores de riesgo pueden estar directamente asociados con la progresión de las estrías grasas hacia placas fibrosas.

d) Lesiones complicadas.

1) **Formación de fisuras en las placas.** Cuando la placa fibrosa aumenta de tamaño, con frecuencia se ulcera. Esas zonas actúan de lugar de fijación de plaquetas y de formación de trombos murales potencialmente oclusivos.

2) **Las trombosis-oclusiones vasculares** resultan de la activación simultánea de plaquetas y factores de coagulación plasmática. Resulta así un trombo compuesto de agregados plaquetarios consolidados en una malla de fibrina. Este trombo puede ser o no oclusivo y en su evolución puede incorporarse a la pared del vaso.

3) **Las hemorragias en la placa** son frecuentes; parten de los vasos del tejido de granulación y pueden causar ulceraciones, desplazar ateromas y favorecer la suelta de émbolos.

Si hay hemorragias, la fibrogénesis aumenta y con frecuencia aparecen **calcificaciones** en los alrededores de la media atrófica.

La placa aterosclerosa provoca turbulencias del flujo que estimulan la liberación de tromboxano A-2 a partir de las plaquetas y probablemente debido a su efecto vasoconstrictor se producen espasmos arteriales. Las arterias lesionadas son más sensibles a esta substancia que las sanas.

4) Los aneurismas. En general, las lesiones complicadas, sobre todo aquellas en las que existen depósitos amorfos o calcificación distrófica en la matriz fibrosa vascular, tienen una consecuencia hemodinámica común, pierden elasticidad.

Cuando la capa media arterial combina atrofia y adelgazamiento se facilita el desarrollo de dilataciones aneurismáticas y su eventual rotura.

En otras ocasiones puede producirse una disección de la placa ulcerada, favorecida por las hemorragias y dando origen a aneurismas en el vaso que habitualmente se localizan en torno a las áreas de calcificación (166).

1.10.3. FASES DE LA PLACA DE ATEROMA.

La descripción hecha en el apartado anterior responde más bien a una descripción académica.

Pero un planteamiento lógico a la cuestión de la morfología y la patogénesis de la lesión aterosclerótica debería describir primero la lesión inicial, después, y secuencialmente, los cambios que llevan a la formación de la placa, clínicamente significativa, y sus complicaciones.

Sin embargo, no es posible proporcionar esta descripción secuencial como Haust

afirmó:

"Existe controversia respecto la lesión inicial, ya que la lesión final - la placa fibrolipídica - puede originarse de diferentes lesiones iniciales, y, en realidad, no hay acuerdo, en lo que por convención se denominan lesiones ateroscleróticas iniciales y su evolución inevitable hacia las placas características."

El anatomopatólogo tiene que ver la lesión en un momento determinado de su evolución natural.

Una descripción de los sucesos que conducen a este punto sólo se puede seguir por reconstrucciones imaginativas.

En varios modelos animales, uno de los cambios estructurales iniciales recogidos, es la adhesión de monocitos a la superficie endotelial y su posterior entrada en el tejido subendotelial, donde se acumulan gran cantidad de lípidos y modulan posiblemente varios de los pasos significativos en el desarrollo de las lesiones.

En una clase de palomas, la adhesión de los monocitos se asocia con un aumento del recambio celular endotelial.

Aunque se han encontrado datos morfológicos que sugieren la existencia de un intercambio de monocitos entre la sangre y la pared arterial de las lesiones ateroscleróticas humanas, los datos hallados en el hombre no permiten valorar el proceso secuencialmente.

Por ello, muchos patólogos prefieren comenzar sus análisis de la aterogénesis estudiando las lesiones reconocibles morfológicamente.

1.10.3.1. ESTRÍA LIPÍDICA O ESTRÍA GRASA.

Se pueden ver estrías grasas en grandes arterias musculares y elásticas, como la aorta y las arterias coronarias, desde la infancia. Esto contrasta con la prevalencia del desarrollo de la aterosclerosis, que muestra una gran variabilidad según la zona geográfica. Esta diferencia epidemiológica entre los dos tipos de lesiones es todavía una cuestión pendiente.

Las lesiones se desarrollan a partir de unos pequeños puntos amarillentos, redondos u ovales ligeramente elevados en la superficie de la íntima. De estos puntos salen hileras más o menos paralelas a la dirección del flujo sanguíneo y confluyen formando estrías a lo largo de la arteria afectada.

En más del 40 % de las necropsias realizadas a niños de edades comprendidas entre 1 mes y 1 año se ven estrías grasas.

En los niños más pequeños, las lesiones se localizan en el anillo valvular aórtico, la cicatriz del ductus y la salida de los vasos intercostales.

Cuando el niño crece, la zona más afectada es el arco aórtico y la pared posterior de la aorta torácica, pudiéndose encontrar también estrías en la aorta abdominal. En la pubertad aparecen estrías grasas en los segmentos proximales de las arterias coronarias.

Parece que existe cierta predilección para el depósito de lípidos, puesto que las estrías se forman donde la velocidad del flujo sanguíneo es baja y donde el espesor de la íntima no aterosclerótica es mucho mayor que en la "zona divisoria del flujo", donde además, la velocidad de la sangre es mayor.

Así como el microscopio electrónico de transmisión facilitó el conocimiento de los componentes celulares de la estría grasa, el microscopio electrónico de barrido, ha

permitido el estudio de los fenómenos que tienen lugar en la superficie de la pared vascular en contacto con el flujo sanguíneo durante la formación y la evolución de las lesiones, que puede resumirse como sigue (167):

Las LDL entran en contacto con el endotelio "dañado", siendo este daño endotelial, incluso funcional, el que produce la atracción de las LDL. A su vez, las LDL, cuando entran en contacto con el endotelio "dañado", hacen que el propio endotelio sintetice una proteína responsable de que los monocitos sean atraídos al interior del vaso (si se bloquea esta proteína, los monocitos no penetran en el interior).

Los monocitos entran en la profundidad del vaso porque hay otra proteína, que se está sintetizando, que le atrae al interior. Entonces el monocito y la lipoproteína entran en contacto a través de un receptor, para que, finalmente, la lipoproteína entre dentro del monocito formándose lo que llamamos **macrófago**.

Este sería el comienzo de la lesión aterosclerótica, un gran contenido de grasa que es **intracelular**. Los dos elementos esenciales serían **monocitos más LDL**.

Estas lesiones iniciales todo el mundo las desarrolla antes de los 25 años. Pueden desaparecer o no progresar.

1.10.3.1.1. Modificación de las LDL

Las LDL, si están en una concentración elevada en sangre, tienen un " tiempo de residencia" largo. Es decir, serán zonas reológicas en donde las partículas que circulan están en contacto con el endotelio durante mucho tiempo, pudiendo ésto ser la causa de que penetren en el vaso arterial.

Cuando las LDL penetran en el vaso arterial, se modifican y sufren una oxidación,

tal vez al entrar en el endotelio. Las LDL hacen entrar a los monocitos que reconocen a las LDL oxidadas. A través de unos receptores específicos, las lipoproteínas entran dentro del monocito, que se transforma en macrófago, es decir, un monocito con un gran contenido de grasa.

1.10.3.1.2. Identificación de este estadio inicial.

Cuando se inyecta en el cerdo experimental, después de darle una dieta con elevado contenido de colesterol, **acetilcolina**, vemos que, en lugar de producir vasodilatación, se produce vasoconstricción en el punto de formación de las placas.

Es sorprendente esta constricción paradójica, en lugar del fenómeno de vasodilatación que uno esperaría con acetilcolina, y es porque en estos lugares del vaso hay un daño de tipo I y se constriñe.

La célula muscular lisa, cuando está intacta, tiene poder de **relajación** y de **contracción**. Si el endotelio está intacto, la acetilcolina libera dos vasodilatadores: el **factor de relajación del endotelio (EDRF)** y la **prostaciclina**.

Además, el endotelio tiene la **endotelina**, que es un vasoconstrictor sin importancia en el endotelio sano, pero con un papel importante si existe alteración del endotelio por un fenómeno reológico hemodinámico antes citado.

Cuando las LDL empiezan a entrar en este endotelio, su funcionamiento es muy diferente: la acetilcolina no produce la síntesis de esas sustancias vasodilatadoras y lo que ocurre es un fenómeno de vasoconstricción. No se sabe si por la acetilcolina en sí, o a través de la endotelina.

Estos fenómenos de contracción y relajación serían una función de las fibras del

músculo liso del vaso que está modulada por las sustancias endoteliales que hemos mencionado.

Es decir, en el momento que el endotelio está alterado por la aterosclerosis, la respuesta a la acetilcolina de la célula muscular lisa es de contracción y ésto es justo lo contrario de lo que ocurre sobre el endotelio normal.

En enfermos que tienen hiperlipidemia y unas arterias coronarias normales, si inyectamos acetilcolina en las angulaciones arteriales y en las bifurcaciones, se produce una gran vasoconstricción. Esto identificaría el comienzo de la enfermedad.

Lo que se está identificando sería el comienzo de la enfermedad aterosclerótica, cuando la grasa ya está entrando, lo que llamamos lesiones de principio (168).

1.10.3.1.3. Evolución de las estrías grasas

Se discute si las estrías grasas evolucionan o no hacia la lesión aterosclerótica fibrolipídica. De hecho, no todas lo hacen.

Análisis histológicos de las lesiones en el ser humano, muestran un tipo de lesión intermedia que sugiere que es posible la evolución desde una estría grasa a una lesión fibrolipídica.

Combinación de datos epidemiológicos y morfológicos, sugiere que algunas estrías grasas sufren una regresión, mientras que otras evolucionan hacia las placas aterosclerosas maduras.

Lo último es más probable que ocurra en una población que presente factores de riesgo ateroscleróticos, como son la hiperlipidemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

En la fase de estría grasa es muy difícil, por no decir imposible, distinguir las

estrías que pueden evolucionar a placa aterosclerótica y las que tienden a regresar.

En un estudio histológico "post mortem" realizado en estrías grasas de personas jóvenes de muchas poblaciones, se demostró la gran discordancia que existe entre la cantidad de estrías grasas en el joven y el grado de desarrollo de placas fibrolipídicas en la etapa adulta y la vejez.

Restrepo y Tracy consideraron equivalente la presencia de una necrosis focal o un infiltrado importante en la estría con la probabilidad de progresión.

1.10.3.2. LESIONES GELATINOSAS

Wolkoff fue el primero que sospechó que pequeñas elevaciones ampollosas de la íntima arterial podía ser las precursoras de las placas ateroscleróticas maduras.

Estas lesiones, como gotitas transparentes, son más difíciles de apreciar que las estrías grasas opacas, y quizás han pasado desapercibidas en muchas necropsias. De ahí que no haya datos sobre su prevalencia y distribución en el sistema arterial.

La mayoría de las descripciones disponibles de las elevaciones gelatinosas recogen su presencia en todas las paredes de la aorta. Son pequeñas, ovales, a veces como estrías, y, generalmente, incoloras o de un rosa muy pálido, o ligeramente amarillentas.

El aspecto histológico de las elevaciones gelatinosas es banal, apareciendo esencialmente un edema intersticial entre los elementos formes del tejido conjuntivo. Predomina el músculo liso. Hay pequeños acúmulos de grasa distribuidos de forma difusa en la íntima. Existe un aumento de los niveles plasmáticos de algunas proteínas, fibrinógeno y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en una concentración cuatro veces mayor que en la íntima normal, y albúmina, pero en concentración menor.

Pero todavía no está claro si estas lesiones son un precursor de la aparición de

placas de aterosclerosis y nos seguimos formulando dos preguntas:

¿ Aparecen las lesiones gelatinosas en las localizaciones predilectas de las placas ateroscleróticas?

¿ Aparecen estas lesiones en la población que padecerá posteriormente aterosclerosis extensa y grave? (169-172).

1.10.3.3. PLACA FIBROLIPIDICA O LESION ELEVADA

Los macrófagos cargados de lípidos, se rompen liberando productos tóxicos como son los radicales libres y el colesterol oxidado.

Estos productos alteran el endotelio, lo destruyen, desapareciendo por un fenómeno tóxico inflamatorio dentro del vaso. Las plaquetas, adheridas al endotelio, reconocen el daño arterial y se adhieren. Se produce entonces un fenómeno microtrombótico, un fenómeno de adhesión plaquetaria o microtrombos que tienden a organizarse, resultando al final que la placa inicial con gran contenido de grasa termina con un gran contenido de células musculares lisas.

Lo que ha ocurrido es que los monocitos, las plaquetas adheridas más tarde y el endotelio dañado, liberan productos de crecimiento y, mientras la grasa se ha ido acumulando intra y extracelularmente, las células musculares lisas han ido pasando de la media arterial a la íntima.

Estas células musculares comienzan a proliferar junto con un aumento de fibras elásticas, proteoglicanos y células de fenotipo sintético, que muestran una tasa de proliferación y secreción de colágeno muy elevada.

Las lesiones elevadas o placas fibrolipídicas, constituyen la lesión típica de la aterosclerosis, y las complicaciones de esta lesión, la fisura o ulceración, son las que

producen la mayoría de los casos de enfermedad oclusiva arterial.

Al revés que las estrías grasas, la extensión de la placas fibrolipídicas en la íntima parece predecir la frecuencia y la importancia de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis.

Ahora bien, y para dar entrada a nuestra próxima exposición, digamos que la placa comienza con la entrada de lipoproteínas y monocitos, los monocitos acaban destruyendo el endotelio y ésto atrae a las plaquetas.

Las plaquetas, monocitos y el mismo endotelio dañado, liberan factores de crecimiento con proliferación de la célula muscular lisa, responsable a su vez de la síntesis de colágeno. Esto puede no tener ninguna evolución hacia la placa fibrolipídica.

Lo que ocurre en ciertas circunstancias, es que estas placas, inicialmente sin importancia, inocentes, se "atiborran" de grasa. Entonces ya no es una placa inofensiva, benigna, sino un volcán con peligro de erupción, pudiéndose romper en cualquier momento y dar lugar a la trombosis.

Y es aquí donde los **factores de riesgo**, de los que pasaremos a hablar próximamente, juegan un papel importantísimo en estos mecanismos (173).

1.11. FACTORES DE RIESGO O PREDICTORES DE ATEROSCLEROSIS

1.11.1. CONCEPTO

" Factor de riesgo" es un término epidemiológico que hace referencia a un marcador clínico o bioquímico asociado con un significado incremento estadístico de la probabilidad de padecer o desarrollar una enfermedad.

Esta asociación estadística no implica que exista una relación causa-efecto, por lo que la significación de factores de riesgo relacionados con la patogénesis de la cardiopatía coronaria debe ser valorada junto con la clínica, datos genéticos, experimentales y anatomopatológicos.

El concepto de Factor de riesgo o factor predictivo, establece una asociación entre las manifestaciones clínicas conocidas de las enfermedades coronarias y diversas variables de riesgo, independientes e interactivas.

Ninguno de los muchos factores conocidos constituye en sí mismo un indicador poderoso de riesgo: sin embargo, la acción combinada de múltiples factores predice invariablemente un gradiente en la incidencia de enfermedades coronarias en diversas poblaciones.

Aunque estas asociaciones importantes no pueden sugerirnos de forma categórica una causalidad, están basadas en observaciones científicas coherentes que ofrecen un futuro prometedor en la prevención de las enfermedades más extendidas.

Gran parte de la confusión y la controversia, relativa al papel de los factores de riesgo en las enfermedades coronarias, podría reducirse si se comprendiese la progresión impredecible del proceso aterosclerótico.

La placa aterosclerótica se caracteriza por una variabilidad acentuada en el

contenido lipídico, estructura, regresión y progresión. Después de muchos años de estabilidad, el desarrollo de la enfermedad podría cambiar bruscamente y progresar rápidamente hasta provocar la oclusión de un vaso.

Estos fenómenos ocurren en vasos que están constantemente cambiando, sujetos a distensiones y distorsiones estructurales y a cambios en el flujo sanguíneo. Estos cambios de flujo, como se observa en estudios angiográficos y patológicos, podrían explicar la variabilidad en la expresión de la enfermedad en presencia de factores de riesgo.

Sin embargo, la variabilidad conocida, no invalida necesariamente las conclusiones de los estudios epidemiológicos (174)(175).

1.11.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA CARDIOPATIA CORONARIA.

A finales de la década de 1940 y comienzo de la de 1950, se empezaron a estudiar en la población general los factores ligados a la cardiopatía isquémica y los mecanismos determinantes. Desde un principio, se aclaró que, como se había sospechado clínicamente, la cardiopatía isquémica en humanos no se presenta al azar. Se observó que su presencia dependía de factores demográficos tales como edad, sexo y raza, y factores personales como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hiperglucemia y obesidad, todos de fácil diagnóstico mediante el reconocimiento médico general.

También se investigó la importancia de los hábitos personales como el tabaquismo.

En años posteriores se ha estudiado la importancia de los factores ambientales como el disulfuro de carbono y los anticonceptivos por vía bucal, en relación con la frecuencia de la cardiopatía isquémica. Además de estos factores, intervienen otros de origen familiar y genético que desempeñan un papel importante junto con otros de tipo

psicológico y social.

Los estudios epidemiológicos de la cardiopatía coronaria tienen como objetivos describir la frecuencia de la cardiopatía isquémica en diferentes grupos de poblaciones humanas e investigar los factores que determinan su aparición y su historia natural. Estos estudios han revelado que existen ciertos factores llamados de riesgo coronario que desempeñan un papel fundamental en la cardiopatía isquémica.

Entre los diferentes estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo coronario hay dos que sobresalen:

1) Métodos de comparación de la frecuencia de la cardiopatía isquémica y de las características asociadas de grandes grupos humanos, diferencias como las que existen entre los varios países, grupos raciales, grupos religiosos y el tipo de ocupación.

2) Estudios de las características individuales y su relación con la frecuencia de la cardiopatía isquémica en estos individuos (176) (177).

1.11.2.1. Sentido de los Datos Epidemiológicos.

La cardiopatía coronaria es la enfermedad epidémica de la sociedad más industrial, madura y avanzada. Muchos datos indican que la confluencia de una serie de circunstancias socioculturales es la causa de aparición de la cardiopatía coronaria como enfermedad epidémica del siglo XX en los países económicamente avanzados.

1.11.2.2. Estilo moderno de vida y epidemia coronaria

Una circunstancia clave es que la masa de la población en países acomodados, por primera vez en la historia, ha sido capaz de gozar de una dieta "rica" con muchos productos animales (carnes, lácteos) y no ha sufrido restricción por dificultades económicas obligándose a consumir alimentos almidonados baratos (pan, patatas, pastas, harina

INTRODUCCION

de maíz, etc); esta dieta moderna- excesiva en calorías, proporcionalmente al gasto energético, rica en grasas totales, grasas saturadas, colesterol, azúcar y sal- origina una elevada frecuencia de hiperlipidemia en la población adulta. Y la Hiperlocesterolemia sostenida aumenta el peligro de aterosclerosis y sus secuelas.

Por otra parte, la dieta moderna "rica" también contribuye netamente a la actual alta frecuencia de obesidad y, en consecuencia, de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia, y todos éstos son también factores importantes de peligro coronario.

Así, pues, la dieta guarda relación con la epidemia de cardiopatía coronaria, por lo menos a través de cuatro mecanismos etiopatogénicos, y no de uno solo- hecho que con frecuencia se olvida por la preocupación que crean los lípidos séricos.

Un segundo aspecto del modo de vida del siglo XX, que contribuye claramente a la epidemia de cardiopatía coronaria, ha sido el consumo masivo de cigarrillos desde la primera guerra mundial.

No cabe duda ninguna que el consumo de cigarrillos es un factor importante que aumenta mucho el peligro de cardiopatía coronaria, por lo menos en la población de países avanzados, con el prerrequisito nutritivo-metabólico para aterogénesis.

Una tercera circunstancia es el establecimiento de un modo de vida sedentario, con poca adaptabilidad cardiopulmonar, en gran parte de la población del siglo XX, a consecuencia del empleo cada vez mayor de energía no humana en la producción a gran escala, el automóvil, la televisión, etc.

Podríamos decir que el hombre ya no tiene que "ganar su pan con el sudor de su frente" y no subsiste principalmente a base de pan.

Aparte de los demás efectos negativos, este cambio contribuye ciertamente, al

desequilibrio calórico crónico y a la frecuencia de la obesidad.

Finalmente, los datos existentes indican que los esfuerzos, las tensiones y los conflictos de la vida moderna en una sociedad altamente urbanizada, el ritmo de vida, y sus efectos sobre la personalidad y la conducta, actúan como un insulto adicional para grandes segmentos de la población de los países avanzados.

Estos factores psicoculturales, junto con la dieta "rica", el consumo de cigarrillos y la vida sedentaria, parecen desempeñar importante papel en la etiología de la cardiopatía coronaria, epidémica en los países desarrollados.

La tesis fundamental resumida hasta aquí es que la elevada frecuencia de los factores predictivos de patología coronaria, que actualmente actúan repetidamente en poblaciones de países desarrollados, resultan del modo de vida contemporáneo. No son incidentes inesperados. En la mayor parte de casos tampoco son principalmente de origen genético. Ciertamente, en un pequeño porcentaje de la población hay grave carga hereditaria de discrasias metabólicas, originando intensa hiperlipidemia que solo puede controlarse parcialmente con la dieta. Pero esto es la excepción, no la regla.

Para la mayor parte de personas, la hiperlipidemia es, en esencia, una anomalía adquirida, resultante primariamente de una dieta rica en calorías, con muchas grasas saturadas y colesterol.

1.11.3. IMPORTANCIA DEL CONCEPTO DE FACTOR PREDICTIVO PARA LA PRACTICA MEDICA Y LA SANIDAD PUBLICA.

Pese a que no existe evidencia científica de que la corrección o eliminación de los factores de riesgo previene el proceso aterosclerótico y o detiene su progresión, los datos acumulados en este sentido apoyan la idea de que, actuando sobre ciertos factores de

INTRODUCCION

riesgo, puede reducirse la incidencia de manifestaciones clínicas de cardiopatía coronaria y modificar favorablemente su curso evolutivo.

Las limitaciones en los conocimientos sobre las medidas preventivas, especialmente en lo que hace referencia a su aplicación individual, y el posible riesgo que puede derivarse de su mantenimiento prolongado, obligan al médico a prestar especial atención sobre el problema y a actuar prudentemente de acuerdo con los nuevos conocimientos que vayan adquiriéndose.

Desde un punto de vista práctico de sanidad humana, el problema central, en relación con la cardiopatía coronaria, y su extensión en los países económicamente desarrollados, es la prevención de lesiones avanzadas graves o por lo menos de su desarrollo prematuro.

Para cada muerte, hay por lo menos una y, probablemente, dos crisis importantes no mortales.

Es la causa número uno de invalidez en el campo de trabajo. Los costos anuales, costos directos por tratamiento médico y costos indirectos por pérdida de producción se cuentan por miles de millones. En sufrimiento humano, el daño resulta incalculable.

Un varón sano tiene, aproximadamente, una probabilidad entre cinco de desarrollar cardiopatía coronaria clínica antes de los 60 años, especialmente en forma de infarto de miocardio.

Un porcentaje importante de los que sufren una primera crisis cardíaca prematura, mueren en plazo de tres horas desde que se iniciaron los síntomas, muchas veces antes de llegar al hospital. Un 10 % mueren en las primeras semanas que siguen a la crisis.

La gran mayoría de las muertes, tanto con la primera crisis como con las siguientes, se producen fuera del hospital.

Este hecho explica el gran número de fallecimientos, a pesar de los logros alcanzados en las unidades de cuidado coronario.

Estos hechos indican claramente que el mayor progreso para dominar la epidemia coronaria sólo es posible con una **prevención primaria** (178-180).

1.11.4. CRITERIOS PARA IDENTIFICAR UN FACTOR PREDICTIVO

Siguiendo los criterios de Stamler, hace años estableció los siguientes postulados:

a) La asociación entre el factor y el riesgo de una complicación aterosclerosa debe ser estadísticamente significativa.

b) La asociación debe ser progresiva, de tal manera que a un incremento de la presencia del factor se asocia un aumento proporcional del riesgo.

c) La asociación debe tener una relación temporal, de manera que el factor predictivo preceda a la enfermedad.

d) La asociación debe expresarse en la mayor parte de los estudios que la busquen en varias poblaciones.

e) La asociación debe ser independiente de cualquier otro factor de riesgo.

f) La asociación debe tener un valor predictivo real; la aplicación de los datos de factores de riesgo sobre una población ofrece una predicción aceptable del riesgo en otra población y sus individuos.

g) La asociación debe ser coherente: los datos epidemiológicos deben ser consistentes con los hallazgos que ofrecen otros métodos de investigación y los mecanismos patogénicos razonables que se conocen.

1.11.5. CRITERIOS PARA ESTABLECER QUE UN FACTOR DE RIESGO ES UNA CAUSA DE ATEROSCLEROSIS.

Siguiendo también a Stamler, se aceptan como criterios:

a) El control del factor de riesgo disminuye la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

b) El factor de riesgo es una condición necesaria y suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

1.11.6. CLASIFICACION DE LOS FACTORES PREDICTIVOS O DE RIESGO

a) No modificables:

* Edad * Sexo * Herencia

b) Modificables:

* Lipidemia * Presión Arterial * Tabaquismo * Tolerancia anormal a la Glucosa *
Acido úrico * Menopausia * Anticonceptivos vía oral * Obesidad * Actividad Física *
Tipo de Personalidad * Factores Psicológicos y sociales * Dieta * Consumo de café *
Consumo de sal * Consumo de Alcohol * Calidad de Agua potable

11.7. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS QUE RELACIONAN LAS LIPO PROTEINAS CON LA ATEROSCLEROSIS.

A) Estudios de observación

* Retrospectivos o Prospectivos

* Estudios de migraciones

* Estudios necrópsicos

B) Estudios de intervención

- * Unifactoriales o multifactoriales
- * Dietéticos o farmacológicos
- * De prevención primaria o secundaria

C) Estudios de regresión

- * Dietéticos o farmacológicos

1.11.7.1. Estudios de Observación:

Pretenden determinar una serie de características en las poblaciones estudiadas, y relacionarlas con las tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria, obteniendo conclusiones por comparaciones entre distintas poblaciones.

Dentro de éstos hay algunos que estudian cambios en las características y en las tasas de morbilidad y mortalidad de poblaciones que emigran, relacionándolas con las poblaciones de las que proceden y con aquellas a las que se incorporan. Así, mientras que los japoneses residentes en su país natal tienen una baja mortalidad coronaria, los residentes en California, emigrados desde Japón, muestran igual mortalidad coronaria que los americanos de raza blanca.

Otros trabajos, como el estudio Framingham, además de hacer el estudio en un momento puntual, lo continúan de forma prospectiva siguiendo la evolución en el tiempo de cohortes de las poblaciones inicialmente estudiadas.

Hay estudios necrópsicos que, además de demostrar la precocidad de la aparición de la lesión aterosclerótica, precediendo en muchos años a las manifestaciones clínicas, han permitido el estudio de la relación entre las concentraciones plasmáticas de lípidos,

la HTA y el grado de afectación arteriosclerótica del árbol vascular.

La relación entre el hábito de fumar y la aterosclerosis aórtica ha sido directa y constante en casi todos los estudios, encontrándose, sin embargo, sólo en algunos estudios, relacionada con la aterosclerosis coronaria.

La relación entre colesterolemia y grado de aterosclerosis coronaria ha sido lineal, pero la relación entre colesterolemia y enfermedad coronaria(EC) es curvilínea, lo cual explicaría por qué se requiere un grado crítico de aterosclerosis para producir manifestaciones de EC.

1.11.7.1.1. Estudio de los Siete Países

Se examinaron 12.770 hombres de edad entre 40 y 59 años pertenecientes a varias cohortes de siete países: Yugoslavia, Finlandia, Italia, Grecia, Japón, Holanda y EE.UU.

Sólo se estudiaron varones, basándose en que el estudio debería iniciarse por aquel grupo en que el coste social de la enfermedad coronaria fuera mayor.

El procedimiento incluyó cuestionarios estandarizados sobre el status familiar, trabajo, hábitos individuales, historia médica, antropometría, exploración física, ECG basal y de esfuerzo, análisis de sangre y de orina. El colesterol determinado, sólo fue el total.

El resultado final a los 15 años de seguimiento, confirmó la relación de la presión arterial (PA), más la sistólica que la diastólica, la concentración de CT y la proporción calórica aportada como grasas saturadas, con la incidencia de EC.

La mortalidad general se correlacionó positivamente con el porcentaje calórico aportado por las grasas saturadas y negativamente con el aportado por las grasas monoinsaturadas, no existiendo relación con la energía aportada por las grasas

poliinsaturadas, proteínas, carbohidratos, ni alcohol. La correlación fue negativa y significativa con el cociente ácidos grasos monoinsaturados/saturados. El ácido oleico era el responsable de las diferencias en consumo de ácidos grasos monoinsaturados, siendo la mortalidad total y por EC bajas en aquellas cohortes que consumían aceite de oliva como grasa principal.

1.11.7.1.2. Estudio Framingham

Se inició en 1949 para estudiar la epidemiología de la EC y de la HTA en un segmento seleccionado de la población adulta de la ciudad de Framingham, Massachusetts.

2282 hombres y 2845 mujeres, entre 30 y 60 años de edad constituyeron el grupo final de estudio.

Estas personas fueron examinadas cada 2 años, realizándoles una detallada historia cardiovascular, exploración física, ECG, Rx de tótax y determinaciones bioquímicas.

Las determinaciones lipídicas realizadas inicialmente fueron CT, fosfolípidos y beta lipoproteínas. La fracción HDL-C no se determinó por primera vez hasta 1969-71.

Con este estudio se consolidó el papel de la HTA y del hábito tabáquico como factores de riesgo principales junto a la hipercolesterolemia, definiéndose también otros factores secundarios como hiperglucemia, sedentarismo, personalidad tipo A, historia familiar de EC, anomalías electrocardiográficas.

Los datos del estudio Framingham sirvieron también para evaluar en un trabajo reciente el posible efecto de la disminución de los factores de riesgo sobre el comprobado descenso en los 30 últimos años de la mortalidad cardiovascular.

1.11.7.1.3. Estudio Israelí

Consistió en el examen de la asociación de los valores de CT y C-HDL con la mortalidad a los 15 años en una cohorte de 10.059 hombres mayores de 40 años de edad.

Se encontró una elevación apreciable de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad global sólo en aquellos individuos con concentraciones plasmáticas de CT situadas en el quintil más alto, con CT superior a 6.2.mmol/l (241 mg/dl) No existía elevación de la mortalidad en relación con el CT en aquellos individuos con concentraciones inferiores a 5.6 mmol/l (216 mg/dl).

El C-HDL estaba inversamente asociado con la mortalidad total y cardiovascular, siendo esta asociación más consistente si el C-HDL era expresado como porcentaje del CT; además, esta relación, al contrario que con el CT, era continua.

1.11.7.1.4. El Proyecto Pooling

Supone la reunión de los resultados de cinco investigaciones longitudinales sobre la incidencia de EC en hombres de raza blanca y mediana edad, incluyendo entre ellos el estudio Framingham.

El objetivo fue definir índices predictivos de las distintas manifestaciones de la EC en términos no solo de los factores de riesgo aislados, sino especialmente de su combinación.

Se utilizaron para ello los datos de 8.422 hombres de mediana edad (40-59 años) provenientes de los cinco estudios, seguidos durante una media conjunta de 8.6 años.

Con respecto al colesterol sérico para cada uno de los cuatro grupos de edad en que se fraccionó la población analizada, los valores medios de aquellos que desarrollaron

algún episodio de EC fueron más elevados que aquellos que no lo desarrollaron.

Al igual que ocurrió con la HTA, la mayoría de las manifestaciones de EC se produjeron en sujetos con Hipercolesterolemia (HC) leve o moderada y no en aquellos con HC severa, superior a 7,33 mmol/l (300mg/dl) ya que éstos son solo un pequeño grupo de la población.

El riesgo de aparición de una primera manifestación de EC, para aquellos valores de CT por encima de 240 mg/dl, fue de 2 a 2,4 veces superior al de aquellos con concentraciones inferiores a 218 mg/dl.

En definitiva, el análisis de los datos del proyecto Pooling reafirma al colesterol sérico, la tensión arterial y el hábito tabáquico como los tres factores de riesgo coronario esenciales.

1.11.7.1.5. Estudio de Tromso

Estudio prospectivo de dos años de duración que realizó el seguimiento de 6595 hombres de 20 a 49 años que vivían en el municipio de Tromso (Noruega).

El riesgo de desarrollar EC estaba inversamente relacionado con la concentración de C-HDL y directamente con el colesterol transportado en el resto de lipoproteínas, esta relación fue independiente de los demás factores estudiados.

1.11.7.1.6. Estudio Procam

El reclutamiento de voluntarios para el estudio prospectivo cardiovascular en Münster (Procam), se realizó entre empleados de 52 compañías alemanas entre 1979 y 1985, siendo reclutadas 19 698 personas de ambos sexos, de edades entre 16 y 65 años: 13 737 hombres con una media de edad de 41,4 años, y 5961 mujeres con 36,6 años de media. Se les realizó anamnesis estandarizada, medida de TA y datos antropométricos,

ECG basal y analítica de sangre tras 12 horas de ayuno.

La finalidad fue determinar la prevalencia de factores de riesgo en la población y hacer un seguimiento prospectivo de la incidencia de mortalidad general y accidentes cerebrovasculares.

Con este estudio se llegó a la conclusión de que el parámetro con mayor valor predictivo de desarrollar EC fue el C-HDL por debajo de 35 mg/dl, estando en segundo lugar el CLDL.

La presencia de hiperlipemia como único factor de riesgo supuso una prevalencia de infarto de miocardio superior a la presencia de HTA y diabetes asociadas (181-183).

1.11.7.2. Estudios de Intervención:

Pretenden mejorar el perfil lipoproteico de un grupo dentro de una población observando los efectos que estas modificaciones tienen sobre las tasas de morbimortalidad por cardiopatía isquémica. Hay dos tipos según la intervención que se haga, con medidas higiénico-dietéticas o añadiendo un tratamiento farmacológico.

Mientras que los primeros pueden estar dirigidos a grupos generales de la población, los segundos ya implican una selección de individuos de alto riesgo cardiovascular para su aplicación.

1.11.7.2.1. Estudios de Intervención Dietéticos

Existen más de 10 trabajos, en que la modificación de la dieta ha sido utilizada como método único de intervención para disminuir las concentraciones de colesterol, con la esperanza de reducir la EC.

La mayoría han sido llevados a cabo en pacientes con EC ya establecida, iniciándose la intervención con intervalos de tiempo variables después del infarto. Los

consejos dietéticos también han sido variables.

Aunque individualmente varios de ellos no han alcanzado significación estadística, al agregar los resultados de aquellos que emplean un diseño randomizado aparece una conclusión clara y significativa: un 10% de reducción en la colesterolemia se asocia con una disminución del 13% en la incidencia de EC, a pesar de la relativamente corta duración de los trabajos; este moderado descenso en la incidencia de EC probablemente tenga relación con este corto periodo de intervención.

Entre los principales estudios destacan el MRFIT (**Multiple Risk Factor Intervention Trial**), Estudio de Oslo, Estudio de Intervención multifactorial Europeo.

1.11.7.2.2. ESTUDIOS DE INTERVENCION FARMACOLOGICOS

Entre los principales estudios realizados destacan el Lipid Research Clinics (LRC), Estudio cooperativo de la Organización Mundial de la Salud (WHO), Coronary Drug Proyect (CDP), Estudio de Helsinki).

En todos ellos se concluye que existe una vinculación entre las lipoproteínas plasmáticas y la arterioesclerosis, vinculación que es independiente de otros factores. La incidencia de enfermedad coronaria (EC) está en relación directa con las concentraciones de CT y C-LDL e inversa con las de C-HDL, siendo en muchos estudios el C-HDL un mejor predictor de riesgo que el CT y el C-LDL.

La similitud en el aumento de riesgo determinado por concentraciones similares de colesterol sérico inicial en estudios de poblaciones muy diferentes sustenta la elección de unos valores absolutos de "normalidad" comunes internacionalmente y no unos niveles relativos según la curva de distribución del colesterol sérico para cada población.

No obstante, todos estos datos aportados por la epidemiología deben enmarcarse en un estudio del riesgo individual (presencia de otros factores de riesgo modificables o no).

1.11.7.3. ESTUDIOS DE REGRESION :

La arterioesclerosis es un proceso de muy larga evolución y en este sentido debe entenderse tanto su progresión como su regresión.

Evidencias indirectas de la regresión de las lesiones ateromatosas:

Estudios basados en las observaciones realizadas en necropsias de individuos con distintos grados de nutrición permitieron aventurar las primeras evidencias sobre la posible regresión de la placa de ateroma.

Aschoff, ya en 1924, comunicaba su impresión de que las lesiones arterioesclerosas aórticas en las autopsias realizadas tras la primera guerra mundial habían disminuido, lo que relacionó con el período de malnutrición que siguió al período bélico. Cuatro años más tarde, Beitske confirmó estos datos.

Tras la segunda guerra mundial, investigadores escandinavos comunicaron también una menor incidencia de lesiones ateromatosas en 1456 autopsias, realizadas en Finlandia entre 1940-46, que en otras comparables en cuanto a la edad de los fallecidos realizadas entre 1933-38.

El hecho de encontrar las diferencias fundamentalmente en las lesiones avanzadas, y no en el número de estrías grasas, permitía sugerir que el período de restricción dietética era capaz de inducir la regresión de las placas desarrolladas, aunque también podía interpretarse como la inhibición en la progresión de las estrías grasas a lesiones más avanzadas. Resultados similares se obtuvieron en estudios realizados en Noruega.

Otro grupo de estudios en este mismo sentido se centró en el menor número de lesiones ateromatosas observadas en sujetos fallecidos por enfermedades consuntivas.

De interés son los trabajos publicados por Rivin y Dimitroff, que observaron que las arterias de los pacientes fallecidos por carcinoma de próstata, tratados con estrógenos, presentaban un menor grado de afectación arterioesclerosa que los no tratados, acentuándose estas diferencias en el grupo de individuos que resistió mayores dosis durante más tiempo.

Todos estos trabajos parecen ser muy sugestivos de la reversibilidad de la lesión ateromatosa, pues parten del supuesto de que la circunstancia a la que se atribuye la acción antiaterógena (malnutrición, caquexia, estrógenos), se inició en un momento en el que las lesiones ateromatosas ya suelen estar desarrolladas; por tanto, se trata no de menor progresión, sino de auténtica regresión.

Pero el carácter retrospectivo de los estudios y la falta de estandarización en la medición de la extensión de las lesiones son los principales problemas metodológicos de estas observaciones.

Estudios experimentales en animales:

Aunque la experimentación animal supone un apoyo importante para el avance científico, en el caso de la arterioesclerosis reviste una mayor complejidad, dado que, en condiciones normales, la enfermedad ateromatosa parece estar restringida al género humano.

Otro factor limitante de los modelos animales, es que la lesión resultante no siempre simula la placa ateromatosa humana, por lo que la extrapolación entre unas especies y otras suele resultar conflictiva.

Los estudios que nos acercan más a lo que puede ocurrir en el hombre, son los realizados en primates.

Maruffo y Portman alimentaron un grupo de primates con una dieta hiperlipemiante durante tres meses, lo que indujo lesiones ateromatosas. La discontinuación de la misma no indujo regresión. Estudios parecidos realizados posteriormente, pero manteniendo el período antiaterogénico hasta 40 meses, consiguieron resultados distintos. El grupo de experimentos más importantes realizados en primates son los de Malinoww y cols., que consiguieron inducir regresión de las lesiones ateromatosas mediante adición de colestiramina a dietas aterógenas.

Un segundo grupo de experimentos es el de los que utilizan modelos animales con predisposición genética a desarrollar ateromatosis, como las palomas de "White Carneau". Alimentando a dichas palomas con dietas hipocalóricas, puede detenerse la ateromatosis.

Se ha descrito una cepa de conejos, denominada de ST Thomas que espontáneamente presentan un incremento de colesterol y triglicéridos debido a una mayor síntesis de VLDL. Estos animales, propuestos como modelo de hiperlipoproteinemia familiar combinada, desarrollan lesiones ateromatosas parecidas en todo a las humanas. El tratamiento de estos animales con fármacos hipolipemiantes previene la progresión de las lesiones. Cuando el tratamiento se instaura, una vez los animales han desarrollado las lesiones ateromatosas, éstas disminuyen en relación directa a la intensidad y duración del tratamiento y en relación directa al descenso en los valores de colesterol LDL.

Ahora bien, si aunque en algunos de estos modelos las lesiones son muy similares a las de los humanos, la extrapolación de estos resultados es, por lo menos, peligrosa por

las evidentes diferencias anatómicas y patogénicas.

Para determinar si puede producirse regresión ateromatosa en humanos deben estudiarse humanos.

Regresión en humanos:

La visualización angiográfica es, prácticamente, el único medio que permite controlar de modo seriado, "in vivo", la evolución de las lesiones ateromatosas; sin embargo este método no está exento de dificultades interpretativas. Se valora la estenosis sin poder objetivar con certeza la contribución al mismo del grado de espasmo o vasodilatación, o la existencia de trombosis sobreañadida, junto a la verdadera lesión. Otra dificultad, inherente a la metodología, es la subjetividad de la interpretación que permite apreciaciones distintas por parte de observadores diferentes.

La incorporación del análisis densitométrico computerizado ha permitido introducir una mayor objetividad a las lecturas angiográficas.

De los resultados de alguno de los muchos estudios de intervención con dieta y con medicación antilipídica, se deducen los efectos de ciertas lipoproteínas sobre la progresión de la enfermedad ateromatosa.

Blakenhorn observó que la regresión era mucho más factible en los sujetos no fumadores que en los fumadores.

Otros estudios parecen indicar que la reducción de peso y de la tensión arterial también facilitaron dicha regresión, pero son los parámetros lipoproteicos los que más se han estudiado en relación a la regresión de la enfermedad ateromatosa.

El estudio NHLBI tipo II permitió establecer una correlación entre el grado de regresión y la disminución de colesterol total y colesterol LDL, así como con el aumento

de las HDL, siendo el cociente CLDL/CHDL el parámetro mejor relacionado.

Sin embargo, el análisis multivariante demostró que el colesterol no HDL y la concentración de apo C III de las HDL eran los factores que más se correlacionaban con la progresión, de lo que se permitía deducir un papel preponderante de la partículas ricas en triglicéridos en la progresión y regresión de la lesión ateromatosa.

Badimon y cols. han podido prevenir e inducir la regresión en animales de experimentación mediante la perfusión de HDL.

En ciertas situaciones clínicas derivadas de la ateromatosis, se han demostrado índices de oxidación lipoproteica superiores a los de los sujetos normales. El papel que la antioxidación puede tener en la regresión es un punto interesante (184-193).

1.12. DESCRIPCION DE LOS PRINCIPALES FACTORES PREDICTIVOS O FACTORES DE RIESGO

1.12.1. EDAD.

La arterioesclerosis se inicia en edades muy tempranas. Las primeras evidencias de este hecho proceden de los estudios autopsicos realizados en los jóvenes soldados que fallecieron en las guerras de Corea y Vietnam, publicadas en 1953 y 1971, en los que se encontraron lesiones arterioesclerosas en las coronarias.

Ello motivó una serie de estudios epidemiológicos iniciados a finales de la década de los años 60 centrados en la arterioesclerosis en la edad pediátrica, junto a datos sobre la evolución de los factores de riesgo vascular en dicha edad.

Se ha podido constatar que en el 17% de las autopsias de niños menores de cinco años de edad, pueden encontrarse lesiones precoces de arterioesclerosis.

Por eso, toda la moderna investigación de la aterosclerosis ha empezado a rechazar la idea de que sea solamente el envejecimiento de las arterias, desacreditando la frase del clínico francés Cazalis de que "el hombre es tan viejo como sus arterias".

Sin embargo, sería insensato pasar por alto la importancia del factor tiempo en el desarrollo de la A.E. Y aunque eventualmente pueda presentarse en edades juveniles, corrientemente se presenta en edades avanzadas de la vida. La incidencia de infarto de miocardio agudo aumenta en edades comprendidas entre 35-45 años para los varones, siendo excepcional en la mujer antes de los 45 años de edad.

No obstante, no puede extrañar la existencia de infarto agudo de miocardio

INTRODUCCION

juvenil considerando que las lesiones A.E. más precoces, la estría lipídica, aparecen ya en la adolescencia y la placa fibrosa todavía en plena juventud. Pero siendo la Aterosclerosis (A.E.) un proceso de desarrollo lento e insidioso, las lesiones "complicadas" que son las que provocan manifestaciones clínicas, suelen aparecer muchos años después del comienzo.

La auténtica prevención primaria debería dirigirse por eso, no a las edades senectas, sino a la juventud o incluso a la infancia.

1.12.2. SEXO

Es mucho mayor la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en varones que en mujeres, en todas las razas.

Hasta la edad de cincuenta y cinco años, el varón sufre manifestaciones clínicas de isquemia miocárdica con una frecuencia 4 a 6 veces mayor que la mujer. Esta diferencia entre ambos sexos tiende a anularse a partir de los sesenta años.

Tal vez, factores hormonales intervengan en esta diferencia puesto que con el climaterio se ha encontrado una mayor prevalencia femenina. Tampoco conviene olvidar los nuevos hábitos adquiridos por la mujer, tabaquismo, anticonceptivos orales, que anteriormente no poseía en la misma medida (194)(195).

1.12.3. HERENCIA

Desde hace mucho tiempo sabemos que determinadas enfermedades producidas por la arterioesclerosis, especialmente la enfermedad coronaria, tiende a presentarse con más frecuencia en determinadas familias. Esta "concentración" familiar de la enfermedad nos está indicando el muy importante papel del componente genético de la enfermedad.

En el estudio epidemiológico de la comunidad de Tecumseh, en Michigan, se evidenció que aquellos sujetos con antecedente materno o paterno de muerte por enfermedad coronaria prematura, tenían un riesgo cuatro veces superior frente a los sujetos sin el citado antecedente.

El factor de riesgo "historia familiar" es tanto más importante cuanto más precoz es el antecedente coronario.

Tanto hijos como hermanos de sujetos con infarto de miocardio, suelen tener niveles de colesterol, C-LDL, triglicéridos y apo B más altos que la población general y niveles de C-HDL y Apo A-1 más bajos.

Resultaría extremadamente complicado y costoso el tratar de descubrir las bases genéticas en la predisposición o protección frente al desarrollo de la arterioesclerosis de una forma totalmente al azar, máxime si tenemos en cuenta que el ácido dextrorribonucleico del genoma humano contiene alrededor de 6 por 10 elevado a nueve nucleótidos y más de 100.000 genes, la mayor parte aún por caracterizar. Por esta razón, los investigadores dedicados a esto utilizan el método del "gen candidato". Este método consiste en estudiar los genes que codifican proteínas que se sabe con anterioridad que están implicadas en el proceso de la enfermedad.

Los "genes candidatos" en el caso de la predisposición hereditaria a la arterioesclerosis son: genes que codifican apolipoproteínas, receptores de apolipoproteínas, enzimas y proteínas de transferencia de lípidos.

1.12.3.1. TRASTORNOS GENETICOS QUE CAUSAN HIPERLIPIDEMIA Y ATEROSCLEROSIS PREMATURA

1.12.3.1.1. Hipercolesterolemia Familiar (HF)

El elevado nivel de LDL que se advierte en estos pacientes, se atribuye a una disminución o ausencia de receptores para las lipoproteínas LDL. Las células captan el colesterol contenido en las partículas LDL a través de unos receptores específicos.

Como ya hemos descrito anteriormente, uno de los componentes de la partícula LDL es apoproteína B-100, molécula proteica de gran tamaño incluida en la cubierta hidrofílica de la lipoproteína. Es precisamente la apo B-100 la que reconoce, y a la que se une, el receptor de LDL, una glicoproteína (proteína que lleva cadenas de azúcar en su molécula).

Los receptores se acumulan en regiones especializadas, donde la membrana presenta unas depresiones en forma de cráteres, los denominados hoyos revestidos (coated pits). Su nombre se debe a que la superficie interna de la membrana de esas zonas está recubierta de clatrina, una proteína. Pocos minutos después de su formación, esos hoyos se invaginan y se desprenden de la membrana plasmática, formando vesículas rodeadas de una membrana a las que se da el nombre de vesículas revestidas. Cualquier LDL unida a un receptor se transporta, así, al interior de la célula.

Posteriormente, las LDL se separan de su receptor, que vuelve a unirse a la membrana plasmática, y se introducen en un lisosoma, vesícula repleta de enzimas digestivas. Algunas degradan la cubierta de LDL, quedando expuestos los ésteres de colesterol que encierran. Otra enzima rompe el enlace éster que une el ácido graso al

colesterol, liberándose el colesterol no esterificado, que sale del lisosoma.

Todas las células incorporan ese colesterol a sus membranas recién formadas. En algunas células especializadas, el colesterol extraído de la LDL desempeña otro papel.

En las glándulas suprarrenales y en el ovario se convierte en las hormonas esteroideas cortisol y estradiol, respectivamente; en el hígado se transforma en ácidos biliares, compuestos que se vierten al intestino y participan en la digestión.

La cantidad de colesterol que se libera de las LDL, controla el metabolismo del colesterol en la célula. La acumulación modula tres procesos:

- * Reduce la capacidad de la célula para elaborar su propio colesterol, pues interrumpe la síntesis de la enzima HMG CoA reductasa, que cataliza uno de los pasos de la vía biosintética del colesterol. La supresión de esta enzima obliga a la célula a depender del colesterol externo, que procede de la captación de LDL por sus receptores específicos.

- * La entrada del colesterol procedente de la LDL promueve, activando la enzima llamada ACAT, el almacenamiento de colesterol en la célula. Esta enzima reincorpora un ácido graso a las moléculas de colesterol que sobran, haciendo de ellas ésteres de colesterol que se depositan en pequeñas gotas intracelulares de almacenamiento.

- * En tercer lugar, la acumulación de colesterol en la célula pone en marcha un mecanismo de retroinhibición que insta a la célula a detener la síntesis de nuevos receptores de LDL. Las células ajustan el número de sus receptores de modo que se incorpore el colesterol suficiente para cubrir sus necesidades sin que se produzca exceso.

INTRODUCCION

Goldstein y Brown poco después de descubrir el receptor de LDL en cultivos de fibroblastos constataron su presencia en elementos formes de la sangre humana y en las membranas de muchos tejidos de ratón, perro, vaca y del hombre.

Steimberg y Dietschy demostraron que en ratas, cobayas y monos, un 75 por ciento de la desaparición de LDL mediada por receptor ocurre en el hígado. La mayoría de los tejidos poseen receptores, pero el hígado, glándula suprarrenal y ovario (órganos con una necesidad de colesterol elevada) los muestran en proporciones más elevadas.

Pués bien, el papel central del receptor de LDL en la aterosclerosis quedó patente al demostrarse que su ausencia era la causa de una grave enfermedad, de origen genético la **hipercolesterolemia familiar (HF)**.

Quienes la padecen presentan un nivel de colesterol sanguíneo muy elevado y sufren infartos de miocardio en edades muy tempranas.

Esta enfermedad la identificó Carl Müller, del Hospital Municipal de Oslo como un defecto del metabolismo. Estableció que se transmite como rasgo dominante por un único gen.

En la década de 1960, Avedis Khachadurian, de la Universidad Norteamericana de Beirut, y Donald S. Fredrickson, del Instituto Nacional del Corazón y del Pulmón de los Estados Unidos, reconocieron dos formas de esa enfermedad, una **heterozigótica** y otra, mucho más grave, **homozigótica**. Los heterozigotos que heredan un gen mutante son bastante frecuentes: alrededor de una persona de cada 500 en la mayoría de los grupos étnicos. Su nivel plasmático de LDL es doble del normal (incluso antes del nacimiento) y comienzan a padecer infartos hacia los 35 años; entre las personas que

antes de los 60 años han sufrido un infarto de miocardio, una de cada 20 padece esa enfermedad en su forma heterozigótica.

Si dos heterozigotos HF se casan entre sí, sus hijos tendrán una probabilidad del 25% de heredar dos copias del gen mutante, una de cada uno de los padres.

Los homozigotos (aproximadamente uno por millón de personas) presentan un nivel de LDL circulante superior en más de seis veces el normal; sufren infartos de miocardio a partir de los dos años de edad y pocos superan los 20 años. Destaca el hecho de que esos niños no están expuestos a otros factores de riesgo que favorezcan el desarrollo de aterosclerosis.

Al examinar los cultivos de fibroblastos Goldstein y Brown vieron que, o carecían totalmente de receptores funcionalmente activos, o éstos eran muy escasos, con lo que se obstaculizaba de manera importante la captación, introducción y degradación de la LDL. Es decir, el gen defectuoso codifica la proteína del receptor de la LDL.

Los homozigotos que han heredado dos genes defectuosos no sintetizan receptores normales. Las células de los heterozigotos tienen un gen normal y otro mutante; sintetizan la mitad del número normal de receptores, con lo que su ritmo de captación, introducción y degradación de LDL también es un 50% del normal.

Todos los pacientes de HF tienen mutaciones en el gen que codifica el receptor de LDL, pero esas mutaciones no son siempre las mismas. Según el lugar donde se haya registrado la mutación, puede ocurrir:

- * No se sintetiza el receptor
- * La proteína del receptor es sintetizada parcialmente pero su traslado

INTRODUCCION

desde el retículo endoplásmico rugoso, donde se originó, hasta el aparato de Golgi está bloqueado.

- * En la III clase o de alelos defectuosos para la unión, la proteína es sintetizada y transportada hasta la superficie celular, pero no reconoce bien las LDL.

- * El receptor se sintetiza, llega hasta la membrana y se une a la LDL con normalidad, pero no es internalizado.

Las partículas sobreviven en el torrente sanguíneo de los homocigotos HF durante un período de tiempo dos veces y medio más largo que el de los sujetos con el gen normal para el receptor de LDL. La LDL acaba eliminándose de la circulación por otras vías alternativas, mucho menos eficaces.

Además de degradar la LDL más lentamente, un homocigoto HF produce al día dos veces más LDL que una persona normal. El descenso del número de receptores ejerce dos efectos: un aumento de producción y un descenso de eliminación de LDL.

1.12.3.1.2. Déficit Familiar de apo B-100

Es una enfermedad genética debida a una anomalía en la estructura de la apo B-100, que reduce su afinidad por el receptor apo B-100, lo que conduce a hipercolesterolemia.

La mayoría de los casos cursan con hipercolesterolemia a expensas de partículas LDL, con cifras que suelen oscilar entre 250-350 mg/dl. Parece que ello pudiera guardar relación con el genotipo E4/E4 para la apo E. La mayoría de los casos se han descrito dentro de familias consideradas como hipercolesterolemias familiares monogénicas, es decir, con antecedentes de cardiopatía isquémica precoz.

1.12.3.1.3. Disbetalipoproteinemia Familiar

Se caracteriza por la presencia de unas VLDL e IDL anormales con una elevada proporción de la tasa de colesterol con respecto a la tasa de triglicéridos. Es un trastorno poco frecuente.

Su característica clínica es una elevada incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica.

Las cifras de colesterol varían entre 300 y 1000 mg/dl, estando los triglicéridos entre 400 y 800 mg/dl.

Es un trastorno multifactorial en el que coexisten influencias genéticas y hormonales, o ambientales, que alteran la expresión de la hiperlipidemia. Para que la enfermedad se exprese fenotípicamente debe coexistir otra alteración hiperlipemiente, o una alteración metabólica secundaria, como obesidad, diabetes, hipotiroidismo, consumo de alcohol o de determinados fármacos como estrógenos o betabloqueantes.

En personas normales, el hígado capta normalmente las partículas "residuales" de las VLDL, siendo difícil descubrirlas en el plasma, pero el hígado de estos pacientes no las capta, acumulándose en el plasma y depositándose en estos tejidos, produciendo xantomas y aterosclerosis.

Las lipoproteínas que únicamente contienen la isoforma apo E2/E2 tienen una afinidad reducida por el receptor hepático específico apo B,E y probablemente por el receptor hepático específico para la apo E.

1.12.3.1.4. Hipertrigliceridemia Familiar

Es un trastorno autosómico dominante común, en el cual, la concentración de

INTRODUCCION

VLDL en el plasma está elevada, causando hipertrigliceridemia hasta la pubertad o edad adulta. De ahí en adelante, los niveles de triglicéridos plasmáticos en ayunas tienden a ser moderadamente elevados, en límites de 200-500 mg/dl (patrón de lipoproteína tipo 4).

El paciente afectado muestra una triada clínica caracterizada por obesidad, hiperglucemia e hiperinsulinemia, siendo frecuentes la hipertensión arterial y la hiperuricemia.

La frecuencia de aterosclerosis aumenta en estos pacientes; sin embargo no se ha establecido que la hipertrigliceridemia por sí misma sea responsable del aumento de la aterosclerosis. Como ya se ha mencionado, muchos pacientes con esta enfermedad presentan diabetes sacarina, obesidad e hipertensión arterial. Cada una de estas características puede predisponer, por sí misma, a la aterosclerosis.

La enfermedad se transmite como un rasgo familiar autosómico dominante, que representa mutación de un solo gen. Pero no se ha identificado la naturaleza del gen mutante ni el mecanismo por el cual produce hipertrigliceridemia. Es probable que ese trastorno sea genéticamente heterogéneo.

Existen dos formas familiares con expresión clínica y bioquímica diferente:

La primera daría cifras discretamente altas de TG: 200-500 mg/dl.

La segunda, más rara, daría TG más altos: 250-1500 mg/dl, con frecuentes dolores abdominales, xantomas eruptivos. Si superan los 1000 mg/dl pueden aparecer quilomicrones, con lo que el fenotipo pasaría a ser de tipo V en la antigua clasificación de Fredrickson.

Los pacientes con hipertrigliceridemia familiar tienen un defecto primario en su

capacidad para metabolizar los triglicéridos de VLDL. Cuando los índices de producción de VLDL se elevan debido a obesidad o diabetes, estos pacientes son incapaces de aumentar el catabolismo de VLDL, en forma proporcional, produciéndose así hipertrigliceridemia. Sin embargo, la actividad de la lipasa de la lipoproteína en el plasma, después de administrar heparina suele ser normal.

1.12.3.1.5. Hiperlipidemia Familiar Combinada

Es autosómica dominante, probablemente monogénica. Los individuos afectados en una misma familia muestran uno de los tres patrones diferentes de lipoproteínas:

- * Hipercolesterolemia (fenotipo IIA)**
- * Hipertrigliceridemia (Fenotipo IV)**
- * Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia(fenotipo IIB)**

Es de etiología desconocida. Tienen un aumento de secreción hepática de VLDL, con un aumento de la síntesis de apo B, probablemente por un defecto en el mecanismo retroinhibidor. El aumento de producción puede dar lugar a un aumento de las LDL y con ello del colesterol.

1.12.3.1.6. Hipercolesterolemia poligénica

Es un trastorno primario en el que se incluyen a los individuos cuyo colesterol transportado por las partículas LDL está por encima de los valores considerados como normales para su edad y sexo, de carácter primario y sin una clara herencia monogénica.

Su etiología es desconocida, quizá se deba a la coincidencia de alteraciones en diversos genes reguladores del colesterol (absorción intestinal del colesterol, síntesis del

INTRODUCCION

colesterol intracelular, síntesis de ácidos biliares, síntesis o catabolismo de las LDL, etc.).

La combinación de algunas de éstas, junto a ciertas condiciones ambientales conduciría al aumento de la colesterolemia. Sus manifestaciones clínicas son las derivadas de su cardiopatía en la vida adulta (139)(140)(196-207).

1.12.4. LIPIDEMIA

Entre los factores de riesgo coronario el que más se ha estudiado es la relación entre lipidemia y cardiopatía isquémica. La relación entre nivel de colesterol sérico y cardiopatía isquémica se basa en muchos datos de los que citaremos:

- 1) Producción de lesiones ateroscleróticas en animales de experimentación mediante el empleo de dietas ricas en colesterol.
- 2) Naturaleza y evolución de la placa aterosclerótica en humanos.
- 3) Presencia de hiperlipidemia en grupos de sujetos con manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica.
- 4) Estudio de las hiperlipidemias de origen genético que acompañan a una cardiopatía isquémica prematura.
- 5) Estudios epidemiológicos de poblaciones con diferentes niveles de colesterol sérico.

Según algunos estudios epidemiológicos, los niveles séricos de triglicéridos también se acompañan de una elevada frecuencia de cardiopatía isquémica, pero los estudios prospectivos no han sido definitivos en cuanto a demostrar que los triglicéridos séricos sean un factor de riesgo coronario independiente.

La relación directa que existe entre niveles séricos del colesterol y la frecuencia de cardiopatía isquémica es muy importante. Al considerar el colesterol como factor de riesgo coronario no hay mucha justificación para seguir usando la distribución gaussiana para definir los niveles "normales" de colesterol. A mayor contenido de colesterol en el plasma, mayor es la probabilidad de cardiopatía isquémica; pero no existe un nivel específico de colesterol en el plasma que sirva para separar los individuos propensos a una cardiopatía isquémica.

1.12.4.1. Colesterol y aterogénesis. Colesterol LDL.

El colesterol sérico juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

La mayoría de los investigadores creen que el colesterol transportado en las LDL es cuantitativamente la forma más aterogénica del colesterol sérico. Sin embargo, muchos autores creen que las VLDL remanentes son también aterogénicas, y los mecanismos básicos por los que las VLDL remanentes contribuyen a la aterosclerosis son probablemente similares a los de las LDL.

No olvidemos que la acumulación de colesterol junto con la proliferación fibrocelular son las dos características dominantes en el desarrollo de la placa aterosclerótica. El colesterol libre y esterificado que se acumula en la íntima arterial aterosclerótica deriva en su mayor parte de ciertas lipoproteínas circulantes que atraviesan la barrera endotelial y se desplazan a través de la pared arterial.

En primer lugar, las LDL y/o las VLDL remanentes se filtran en la pared arterial y quedan atrapadas en la íntima donde experimentan una modificación química. Esto conduce a la captación de las LDL modificadas por los macrófagos para producir células

espumosas. La acumulación de células espumosas en la íntima resulta en la formación de estrías grasas. Estas últimas se convierten gradualmente en placas fibrosas mediante un mecanismo similar a la formación de cicatrices. Por último, las placas fibrosas pueden transformarse en las lesiones ateroscleróticas complicadas que subyacen bajo la mayoría de los sucesos clínicos.

1.12.4.1.1. Infiltración y atrapamiento de las LDL

Las partículas de LDL circulantes se filtran a través del endotelio de la pared arterial y penetran hasta la capa íntima.

Este proceso puede acelerarse debido a lesiones endotélicas, que eliminan una barrera natural a la entrada de lipoproteína en la pared de la arteria. Una parte de las partículas LDL pasan completamente a través de la capa íntima y vuelven a entrar en la circulación a través de los vasa vasorum. Sin embargo, una parte de las LDL quedan atrapadas en la íntima. Se cree que el atrapamiento se produce mediante la interacción de las LDL con los componentes de las sustancias básicas de la íntima, en su mayor parte glicosaminoglicanos, que parecen tener una alta afinidad por la apo B-100 de las LDL. La interacción de la apo B-100 con los glicosaminoglicanos, que resulta en el atrapamiento de las LDL en la íntima, representa un primer paso clave en la aterogénesis.

En este contexto, reviste singular importancia el denominado **lipoprotein complexing proteoglycan (LPC)**, el primer proteoglicano capaz de formar complejos solubles con las LDL "in vitro". El LCP muestra además un comportamiento no observado en otros glucosaminoglicanos. Reacciona de forma diferente con las LDL procedentes

de distintos sujetos; es más activo frente a subclases de lipoproteínas que presentan una carga más positiva. Las LDL altamente reactivas se encuentran sobre todo en sujetos afectados de cardiopatía isquémica. En tales pacientes se ha demostrado que una dieta pobre en grasas comporta una disminución de la reactividad de sus LDL con el aludido LCP en el curso de pocas semanas; ello sugiere que las características lipoproteicas condicionantes de su capacidad de reacción con el LCP están sometidas a un control metabólico.

Dado que las LDL derivan de las VLDL, cabe postular que ciertos factores capaces de modificar las propiedades físico-químicas de las VLDL segregadas por el hígado, pueden influenciar la calidad de las LDL formadas y con ello modular su reactividad con el LCP y subsiguientemente su capacidad aterogénica.

Parece que sólo las lipoproteínas que contienen apo B-100 (LDL, IDL, VLDL) tienen potencial para producir aterosclerosis.

1.12.4.1.2. Modificación de las LDL

Una vez atrapadas en la íntima arterial, las LDL comienzan a sufrir una modificación, por la acción de las células endoteliales, células del músculo liso arterial o monocitos macrófagos. Steinberg ha sugerido que el aumento de la concentración plasmática de LDL incrementa la tasa de filtración de esta clase de lipoproteínas a la íntima arterial, donde probablemente se produce la oxidación. Se han identificado dos tipos de modificaciones; una de ellas es la oxidación. Se sabe que los macrófagos en la pared arterial secretan superóxido, presumiblemente como parte de su función fagocítica.

Este superóxido puede atacar a las apo B-100 y degradarlas mediante oxidación.

Como la apo B-100 se degrada, la partícula de LDL comienza a perder su integridad quedando así lista para su absorción por los macrófagos. Alternativamente las LDL pueden experimentar derivatización. Se han postulado varios derivados. Uno de los más probables es la adhesión de una molécula malonaldehído a apo B, mientras que otra posibilidad es la glucosilación de apo B. Al igual que las LDL "oxidizadas", las partículas de LDL "derivatizadas" están sujetas a absorción por los macrófagos.

1.12.4.1.3. Mecanismos a través de los cuales las LDL oxidadas pueden contribuir a la aterogénesis:

1) Atracción de monocitos al espacio subendotelial:

Las LDL oxidadas, a diferencia de las nativas, ejercen una quimioatracción sobre los monocitos circulantes. El factor responsable de la atracción es la lisolecitina resultante de la hidrólisis de la lecitina, que es el componente fosfolipídico cuantitativamente más importante de las LDL.

2) Inhibición de la movilidad de los macrófagos que quedan atrapados en la propia lesión aterosclerótica.

3) Captación por los monocitos/macrófagos, que se convierten en células espumosas.

Algunos receptores "acetil LDL o limpiadores" captan de forma masiva las LDL modificadas de forma oxidativa sin que la acumulación intracelular de colesterol produzca inhibición sobre la expresión de los propios receptores. La incorporación lisosómica masiva de ésteres de colesterol en las células macrofágicas de la lesión arterial y su hidrólisis a colesterol libre puede dar lugar a la formación de cristales de

ésteres de colesterol, ruptura de lisosomas y autólisis y necrosis celular, que culmina con la liberación del material lipídico acumulado al intersticio.

4) Acción tóxica sobre las células endoteliales:

Se debería a los peróxidos lipídicos generados que lesionan la membrana celular.

5) Formación de complejos inmunes en la pared arterial AC-LDL oxidada.

Las apo B LDL pueden sufrir conjugación no enzimática con la glucosa. La LDL glicosilada es reconocida peor por el receptor para LDL, pero puede ser rápidamente captada por los macrófagos. Si las LDL se exponen de forma prolongada a concentraciones altas de glucosa se producen uniones cruzadas mediadas por la glucosa y se generan productos finales de glicosilación avanzada que los macrófagos reconocen de forma específica.

Igualmente, la glicosilación de la LDL autóloga puede hacerla inmunogénica y generar autoanticuerpos contra la misma. Es probable que en sujetos diabéticos se formen estos complejos inmunes que pueden ser captados rápidamente por los macrófagos.

Las LDL oxidadas, inhiben la relajación vascular dependiente del endotelio mediante un mecanismo que implica una interacción directa con el óxido nítrico a través de disminuir su producción por las células endoteliales. Por otra parte este tipo de dislipemia, modifica la composición lipídica de las membranas plaquetarias y transforma estas células en hiperfuncionantes, con mayor tendencia a la adhesión y agregación.

1.12.4.1.4. Formación de células espumosas

Actualmente se cree que la mayoría de las células espumosas se derivan de los macrófagos, aunque algunas pueden provenir de las células del músculo liso. El paso

clave en el desarrollo de células espumosas está en la ingestión de LDL modificadas. Cuando las LDL normales son captadas por vía del receptor LDL, el colesterol liberado de las LDL actúa para inhibir la síntesis de nuevos receptores LDL; por lo tanto no puede acumularse exceso de colesterol en la célula. Es decir, la formación de células espumosas no se produce a través de la vía del receptor LDL. Sin embargo, los macrófagos poseen también receptores para LDL modificadas. Cuando las LDL entran en la célula a través de este mecanismo, no existe control de reintroducción sobre la formación de nuevos receptores; y así, los receptores de las LDL modificadas continúan captando partículas de LDL modificadas con independencia de la cantidad de colesterol que se acumule en las células. Esto conduce a la formación de numerosas gotas de gran tamaño de éster de colesterol que dan a la célula un aspecto espumoso.

1.12.4.2. Triglicéridos y Aterogénesis

La relación entre triglicéridos y enfermedad coronaria ha sido objeto de numerosos estudios. Aunque muchos de ellos muestran una asociación entre hipertrigliceridemia y cardiopatía isquémica, la mayoría de autores no aceptan que la hipertrigliceridemia constituya un factor de riesgo causal independiente.

La limitación que ofrece la trigliceridemia para predecir el riesgo coronario puede explicarse en parte por el hecho de que la trigliceridemia traduce la concentración de diferentes lipoproteínas más o menos ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL, remanentes de quilomicrones, IDL) dotadas de distinto potencial aterogénico.

La correlación registrada en algunos estudios entre trigliceridemia y riesgo de cardiopatía isquémica puede obedecer a los cambios operados concomitantemente sobre

LDL y/o HDL, que serían los responsables directos de su influencia sobre el proceso aterogénico.

1.12.4.2.1. Lipoproteínas ricas en Triglicéridos y aterogénesis.

Algunas lipoproteínas ricas en triglicéridos son más aterogénicas que otras; las partículas de mayor tamaño ricas en triglicéridos y pobres en colesterol, como los quilomicrones y VLDL no catabolizadas, son probablemente menos aterogénicas que las más pequeñas con mayor contenido en colesterol, como los remanentes de VLDL.

La posible aterogénesis atribuida a los quilomicrones estaría adscrita a la capacidad que tienen estas partículas en fijarse a las células del endotelio vascular donde previa acción de la lipoproteinlipasa haría posible que el colesterol de esta clase lipoproteica alcanzara la íntima. Esta forma de pensar no estaría en contradicción con el hecho de que la hiperquilomicronemia familiar no se acompañe de aterosclerosis prematura, dado que este estado hiperquilomicronémico cursa con un déficit de actividad lipoproteinlipásica que sería indispensable en este proceso y que operaría en casos de sobrecarga dietética de grasa.

Si bien las VLDL procedentes de sujetos normales pueden no ser aterogénicas, merece mención el hecho de que las VLDL procedentes de pacientes hipertriglicéridémicos y diabéticos, en contraste con el comportamiento de las VLDL de sujetos normales, son especialmente aptas para favorecer el depósito lipídico en fibroblastos, células endoteliales y macrófagos.

Existe una forma de VLDL que es ciertamente aterogénica: las **beta-VLDL** ricas en colesterol que se acumulan en la disbetalipoproteinemia y en los animales que se

alimentan con colesterol. Puesto que las beta-VLDL son ricas en triglicéridos y colesterol, estos animales y pacientes presentan tanto hipertrigliceridemia como hipercolesterolemia. Las beta-VLDL son captadas con enorme velocidad por los macrófagos residentes. Se creía que esta rápida captación y degradación se podía atribuir al "receptor" de beta-VLDL, que se presumía diferente del receptor de LDL.

Estudios más recientes han llevado a la conclusión de que se trata en realidad del producto de un mismo gen, con alguna diferencia de expresión en el macrófago. La afinidad de este receptor por las beta-VLDL es extremadamente elevada, lo que parece justificar la rápida captación y degradación de las beta-VLDL en comparación con las LDL, más que la presencia de un receptor independiente.

Sigue sin estar claro el motivo por el que no disminuye la expresión del receptor de LDL cuando se acumula colesterol en la célula.

No podemos extrapolar los datos referentes a las beta-VLDL para llegar a la conclusión de que las VLDL ordinarias sean aterogénicas.

1.12.4.3. Colesterol IDL y riesgo de enfermedad coronaria.

En los análisis sistemáticos de lipoproteínas, no se mide el colesterol IDL, sino que se combina con el LDL para producir un "colesterol LDL" estimado. En varias investigaciones clínicas, el colesterol IDL emergió como un factor de riesgo "independiente" de enfermedad coronaria. Esto añade fuerza al argumento de que las LDL no son las únicas lipoproteínas aterogénicas; y lo que es más, si el colesterol IDL es aterogénico, entonces es muy probable que la otra lipoproteína rica en triglicéridos, la VLDL, tenga también potencial aterogénico.

1.12.4.4. Colesterol HDL y riesgo de Enfermedad coronaria. Eliminación de lípidos de las arterias.

Muchas investigaciones epidemiológicas revelan una fuerte correlación negativa entre las tasas de enfermedad coronaria y el nivel de colesterol HDL.

En la mayoría de los sistemas biológicos los mecanismos de captación celular se encuentran contrarrestados por mecanismos de eliminación celular. Esto también es cierto para el colesterol. Para la comprensión de los mecanismos de la eliminación intracelular de colesterol es importante darse cuenta de que mientras que el colesterol libre puede penetrar y atravesar membranas celulares, debido a sus propiedades anfóteras, los ésteres de colesterol son estrictamente hidrofóbicos y no pueden atravesar membranas, excepto unidos a partículas lipoproteicas. Hay tres enzimas implicadas en el proceso de eliminación:

* **Acilcolesterol acil transferasa (A-CAT)**, es una enzima intracelular microsomal que esterifica el colesterol producido por la acción de la lipasa ácida de los lisosomas, y por tanto, de nueva síntesis, con ácido oleico para formar oleato de colesterol, que representa un almacén fisiológicamente inactivo de colesterol en la célula. Esta enzima se estimula por la captación de LDL y por el colesterol de la dieta .

* **Hidrolasa de ésteres de colesterol (C.E.H.)**, enzima neutra intracelular citosólica soluble, diferente de la lipasa lisosómica. Hidroliza los ésteres de colesterol almacenados, dando colesterol libre, disponible, por tanto, para atravesar la membrana celular o para interaccionar con otras enzimas intracelulares.

Se ha observado que es relativamente deficiente en un modelo animal en el que

INTRODUCCION

el desarrollo de la aterosclerosis tiene un origen genético.

* **Lecitín colesterol acil transferasa (L-CAT)** es una enzima extracelular con una función química similar a la de la enzima intracelular A-CAT. Se encuentra formando un complejo que contiene L-CAT, apo A-I y apo D, débilmente asociada con las partículas HDL. Su función consiste en esterificar el colesterol libre en la superficie de las partículas; ésto hace que el colesterol se haga extremadamente hidrofóbico y que migre al núcleo de lípidos neutros de las partículas HDL y, por tanto, se posibilita la unión de nuevas moléculas de colesterol libre procedente de las membranas celulares o de otras fuentes.

El oleato de colesterol está siendo hidrolizado continuamente a colesterol libre por la CEH. Este colesterol hidrolizado puede seguir dos rutas: atravesar la membrana celular y ser captado por el aceptor proteico adecuado (HDL), o ser reesterificado a oleato de colesterol por la A-CAT. Este reciclaje del colesterol por la A-CAT se ha denominado "el ciclo de ésteres de colesterol". La existencia de este ciclo significa que el acervo intracelular de colesterol almacenado no es inerte, sino que representa un almacén dinámico cuyo tamaño viene probablemente determinado por la actividad de la A-CAT, la enzima del sistema que presenta mayor regulación.

La capacidad del colesterol libre para atravesar la membrana parece depender de la disponibilidad de un aceptor extracelular adecuado. La albúmina no puede realizar esta función, pero las HDL o la apo A-I en combinación con vesículas de fosfolípidos, son muy activas para realizar el proceso. Estos aceptores de colesterol (HDL y apo A-I) también son capaces de inhibir la A-CAT. Una vez que el colesterol libre ha sido

eliminado de la superficie celular por las HDL, la actividad de la L-CAT incrementa la capacidad de las HDL para transportar gran cantidad de colesterol.

Quizá la característica más importante de este mecanismo de eliminación sea que el proceso es esencialmente idéntico en macrófagos y en células de músculo liso. Por esto, si se pudiera potenciar este proceso incrementando el nivel de HDL, o apo A-I, se podría esperar el incremento de la eliminación de colesterol de las células de músculo liso, fibroblastos y macrófagos. Los estudios epidemiológicos y genéticos que demuestran el efecto de protección contra la aterosclerosis de las HDL apoyan firmemente la importancia de este mecanismo de eliminación.

1.12.4.5. Cocientes de colesterol y riesgo de enfermedad coronaria (EC)

Dado que las diferentes fracciones del colesterol están independientemente relacionadas con el riesgo de EC, dos índices utilizados frecuentemente son el cociente entre colesterol total / colesterol HDL (CT/C-HDL), cuya cifra deseable sería 3,5 mg/dl y el cociente colesterol LDL/colesterol HDL (C-LDL/ C-HDL), cuya cifra no debería sobrepasar los 2,2 mg/dl. De hecho, en el estudio del corazón de Framingham, las correlaciones más elevadas de EC entre las fracciones de lípidos se observaron en estos cocientes.

Aunque ampliamente defendido, el uso de los cocientes de colesterol puede dar lugar a errores de interpretación, particularmente en los niveles más altos y más bajos del colesterol total.

Por ejemplo, un nivel alto de colesterol HDL puede no resultar protector en un individuo que presente un incremento marcado en el colesterol total o el colesterol LDL,

y un nivel bajo de colesterol HDL puede ser todavía un importante factor de riesgo en individuos con concentraciones de colesterol LDL relativamente bajas.

1.12.4.6. Lipoproteína Lp(a)

La lipoproteína (a) es una amalgama de proteínas, colesterol y otros lípidos que menudea en la sangre de muchas personas con gran vulnerabilidad a la enfermedad cardiaca. Los cambios dietéticos y la aplicación de otras medidas que rebajan el nivel de la mayoría de los factores de riesgo no afectan, sin embargo, a los niveles de lipoproteínas. Se ignora cómo la lipoproteína (a) contribuye a la aparición de la enfermedad cardiaca. Los resultados provisionales a que ha llegado la investigación genética y bioquímica sugieren que, en parte, la aterosclerosis y los ataques de corazón pueden ser efectos colaterales de la presumible implicación de la partícula en la reparación de los vasos sanguíneos gastados.

Los estudios sobre LDL y moléculas relacionadas condujeron al descubrimiento de la lipoproteína (a) hace 30 años. A comienzos de los años 60 Kare Berg, de la Universidad de Oslo, buscó variantes de las beta-lipoproteínas, una clase de moléculas que incluye las LDL. Métodos inmunológicos permitieron percatarse de la existencia de variaciones de un sujeto a otro, en lo concerniente a varias proteínas más de la sangre.

Parecía razonable la existencia de formas variantes de la LDL con propiedades de interés. Berg inyectó en conejos beta- lipoproteínas procedentes de distintas personas; estudió luego las afinidades de los anticuerpos de los conejos inmunizados.

Algunos de los anticuerpos de conejo reconocían una beta- lipoproteína presente en sólo un tercio de las muestras humanas. Llamó lipoproteína (a) a esa clase especial

de moléculas. Ahondando en la cuestión, se manifestó que la lipoproteína (a) constituía un carácter heredado. Más tarde demostrarían que la incidencia de ataques cardiacos en los individuos portadores de lipoproteína (a) era mucho mayor en una población control.

Se comprobó que casi todos poseemos algo de lipoproteína(a), aunque las variaciones entre los individuos pueden ser de hasta 1000 veces.

Se piensa y se duda que la concentración de lipoproteína (a) de una persona permanece estable a lo largo de su vida, lo que no acontece con los niveles de LDL y de HDL, que pueden variar dentro de márgenes muy amplios en respuesta a cambios en la dieta, ejercicio, edad o tratamientos medicamentosos.

Por medio de anticuerpos marcados con sustancias colorantes y técnicas de extracción química, se ha detectado lipoproteína (a) en placas ateroscleróticas.

Otros muchos estudios han demostrado también que los niveles elevados de las proteína van asociados con ataques cardiacos, apoplejías, estrechamiento de las arterias y reestenosis de vasos después de haber establecido quirúrgicamente un puente coronario.

La búsqueda por parte de Berg de una variante de partícula asimilable a las del tipo de LDL se vio coronada con el descubrimiento de una lipoproteína peculiar y aparentemente peligrosa.

La estructura de la lipoproteína (a) se parece bastante a la de las LDL: contiene colesterol, fosfolípido y una molécula de apolipoproteína B-100. Su rasgo distintivo se evidencia en la presencia de una proteína adicional de gran tamaño, la apoproteína (a), relacionada químicamente con la apolipoproteína B-100. Los tratamientos químicos que

rompen el enlace entre las dos proteínas engendran una apolipoproteína (a) libre y una partícula que se comporta como LDL. La apolipoproteína (a) es, por tanto, el componente esencial que confiere propiedades especiales a la partícula de lipoproteína (a).

En 1987, se clonó el gen de la apolipoproteína (a) humana. Se determinó su secuencia de ADN y se dedujo la secuencia aminoacídica de la proteína.

Resultó ser casi idéntica a la de una proteína de conocidas propiedades, el plasminógeno.

El plasminógeno es el precursor de una proteinasa de la sangre, una enzima que rompe enlaces de otras proteínas, siendo su objetivo específico la fibrina, el componente proteínico principal del coágulo sanguíneo.

No siendo el plasminógeno una proteinasa activa, puede circular por la sangre sin destruir cuantos coágulos le salgan al paso. En condiciones adecuadas, como las concurrentes en las heridas cicatrizantes, las enzimas activadoras del plasminógeno alteran parte de la molécula de éste para que proceda a escindir la fibrina.

La presencia o ausencia de plasminógeno en un coágulo sanguíneo unido a una placa aterosclerótica puede marcar la diferencia entre una reparación benigna de un vaso alterado y un ataque cardíaco, ya que el plasminógeno es esencial en el proceso de cicatrización, en la destrucción de coágulos.

La semejanza entre apolipoproteína (a) y plasminógeno es expresión de la economía evolutiva de las proteínas. De ordinario, el diseño de proteínas nuevas, no parten de cero ni resulta de un ensamblamiento al azar de millares de bases de ADN que dan lugar a un gen.

El plasminógeno y la apo (a) forman parte de una superfamilia amplia que se ha ido constituyendo a través de la adquisición y pérdida de módulos funcionales en los duplicados de los genes.

Todos los miembros de la familia que incluye casi una docena de proteínas implicadas en la coagulación de la sangre, surgieron a partir de una proteína ancestral común.

Las secuencias del plasminógeno y de la apo (a) coinciden bastante bien en uno de los extremos; pero a partir de un punto de homología se interrumpe: la apo (a) carece de las partes correspondientes a los "kringles" 1, 2 y 3. En cambio, la apo (a) posee múltiples repeticiones de un dominio que se asemeja bastante al "kringle" 4 del plasminógeno.

A partir de la frecuencia con que se supone que tienen lugar las mutaciones en el ADN, algunos han estimado que las secuencias de la apo (a) y del plasminógeno empezaron a distanciarse hace sólo 40 millones de años. Esa fecha coincide con la época en que se produce una escisión entre los monos del Nuevo y del Viejo Mundo. En consonancia con este hallazgo, la búsqueda de apo (a) en diversas especies no dio resultado positivo más que en los monos del Viejo Mundo, primates superiores y el hombre. Esta conclusión sumió en el desánimo a quienes esperaban estudiar los mecanismos de la aterosclerosis en roedores y micromamíferos de laboratorio. Pero en 1988 P.M. Laplaud, de la facultad de Medicina de Limoges, encontró niveles elevados de una proteína parecida a la apolipoproteína (a) en el erizo europeo. Este insectívoro cubierto de espinas es pariente bastante lejano del hombre (la línea de la que descende se separó de la de nuestros antepasados en la evolución hace unos 80 millones de años). Ese

INTRODUCCION

descubrimiento vuelve a poner sobre el tapete el problema de su origen.

Tenemos que distinguir entre un papel fisiológico y un papel patológico por su participación en el desarrollo de la aterosclerosis.

En cuanto al papel fisiológico serviría para suministrar el colesterol necesario para la cicatrización que depende del crecimiento de nuevas células, que necesitan colesterol, como componente de sus membranas.

Pero este papel beneficioso no está reñido con sus efectos patológicos. Compite con el plasminógeno por la unión con la fibrina, impidiendo la degradación parcial de los coágulos allí donde la fibrina se une con la Lp (a). Y así podría provocar la enfermedad coronaria al favorecer la persistencia de los coágulos sanguíneos. Los coágulos no son sólo el componente final que provoca el ataque cardíaco, sino que pueden, además, tomar parte en el engrosamiento gradual de la pared arterial que lo precede. Algunos sostienen que los coágulos microscópicos se forman y se disuelven muchas veces durante la vida de un vaso. Estos coágulos pueden dejar residuos que se incorporan a la pared del vaso cada vez que éste se repara.

Se ha demostrado que algunas moléculas de la pared del vaso como la elastina, fibronectina, colágeno y glicosaminoglicanos, se acoplan a la lipoproteína(a) con mayor avidez que a la LDL. Y así podría ayudar a la cicatrización de las heridas, aun cuando pueda promover la aterosclerosis si abunda en exceso.

La Lp (a) también podría penetrar en la pared de los vasos alojada en el interior de los macrófagos. Cuando éstos van sobrecargados de una excesiva cantidad de LDL oxidada, pierden su misión limpiadora. La Lp (a), sobre todo después de la oxidación,

podría adherirse a los macrófagos y promover su transformación en células espumosas.

Si la apoproteína (a) puede promover la división celular como lo hace el factor de crecimiento del hepatocito, podría provocar la proliferación de las células de las paredes de los vasos.

La competencia entre plasminógeno y apolipoproteína (a) no parece ocurrir en cualquier condición, ni siquiera en muchas de tipo fisiológico.

Más aún, la cantidad de plasminógeno en la sangre excede de lejos la cantidad de apolipoproteína (a), por lo que el efecto debido a la competencia puede ser muy pequeño. A pesar de lo cual, basta una ligera prolongación del tiempo necesario para disolver un coágulo para afectar, de forma crítica, el curso de una enfermedad que, como la aterosclerosis, tarda años en desarrollarse.

La dieta y la medicación que pueden hacer descender las cifras de LDL, no consiguen hacer lo mismo con la Lp (a) (208-213).

1.12.5. PRESION ARTERIAL (PA)

1.12.5.1. Generalidades

La función celular se realiza en forma constante, de manera tal que necesita un aporte continuo de nutrientes y un continuo drenaje de metabolitos celulares. Para que ello sea posible es menester un flujo sanguíneo que asegure una adecuada perfusión tisular.

Para manejar el fluido sanguíneo se requiere de una fuerza capaz de vencer la resistencia a la circulación. Dicha fuerza es producto de la actividad cíclica del corazón,

INTRODUCCION

que determina una presión denominada **presión arterial**.

Entendemos entonces por PA, la fuerza que ejerce la sangre sobre la superficie interna de las arterias, lo que determina a su vez una tensión en la pared respectiva. La PA ejerce una fuerza de distensión que empuja la pared del vaso hacia afuera, y es contrarrestada por una fuerza de contención que corresponde, precisamente, a la tensión de la pared del vaso. Cuando dichas fuerzas, distensión y contención, se equilibran, el radio del vaso considerado permanece constante.

Dado que la presión de la sangre en el interior de las arterias, provoca una tensión más o menos grande de la pared de las mismas, de ahí que los valores de la presión sanguínea (sistólica, diastólica, media y diferencial) dentro del árbol arterial, sean equivalentes a los de la tensión arterial, pudiendo emplearse indistintamente los términos de **presión sanguínea y tensión arterial** aunque su significado sea diferente.

Los factores que influyen en la presión arterial son:

- * **volumen sistólico de expulsión**
- * **resistencias periféricas**
- * **elasticidad de los vasos**
- * **viscosidad de la sangre**

1.12.5.2. Biofísica de la P.A.

Esquemáticamente puede considerarse que la circulación arterial está constituida por:

- 1) Una bomba, el ventrículo izquierdo, que desarrolla la fuerza necesaria para

vencer la inercia de una columna central de sangre y poner en movimiento este sistema fluido, proceso que imprime energía cinética a la sangre.

2) Los conductos sanguíneos distensibles y ramificados (aorta y arterias) que convierten el flujo central pulsátil en flujo periférico continuo y que se caracteriza por una alta velocidad de circulación y resistencia baja.

3) Un grupo de "resistencias en paralelo" (arteriolas) que controlan la distribución regional del flujo y que están caracterizadas por una baja velocidad de flujo y resistencia alta.

Hasta que se alcanza la máxima presión sistólica el volumen de sangre inyectado en la aorta excede la capacidad de flujo periférico a través de las arteriolas. En consecuencia, la aorta se distiende por este volumen de sangre, y la energía potencial se transfiere rápidamente del ventrículo a la pared vascular distendida. El retroceso elástico de la pared del vaso crea una onda de pulso que avanza, empuja la sangre hacia la periferia y se acompaña de energía potencial cinética.

La onda del pulso produce un gradiente de presión, en un momento cualquiera, aguas abajo en el árbol vascular; este gradiente junto con la inercia comunicada a la columna de sangre, se acepta en general como causa del flujo sanguíneo.

Una disminución en la elasticidad o un aumento del radio redundarán en una disminución de la distensibilidad y en una mayor elevación de la presión por unidad de volumen.

1.12.5.3. Regulación de la Presión arterial

Teniendo en cuenta que el ahorro de energía es el principio que rige toda la economía del organismo humano, se comprende que la PA no puede ser una constante rígida sino que debe presentar amplias oscilaciones dependiendo de las circunstancias cambiantes.

La PA se comporta como una función de adaptación biológica frente a las variaciones ambientales externas e internas al individuo.

A lo largo del día, la presión experimenta continuas variaciones, relacionadas con las distintas actividades y estados corporales. Podemos dividir los mecanismos que intervienen en la regulación de la presión arterial en tres grupos:

1) De acción rápida:

Baroceptores

Quimioceptores

Respuesta isquémica del Sistema Nervioso Central

2) De acción intermedia:

Relajación tensional

Desviación del líquido capilar

Sistema renina-angiotensina.

3) De acción lenta y sostenida

Regulación renal de los líquidos corporales

Aldosterona

Hormona antidiurética.

1.12.5.4. Medida de la Presión Arterial

Dado que la presión sanguínea es el resultado de la actividad cíclica del miocardio, los fenómenos emparentados con la dinámica cardíaca tendrán un carácter cíclico, distinguiendo

Presión máxima sistólica, se registra durante la fase de expulsión máxima del ciclo cardíaco.

Presión mínima o diastólica, se observa al finalizar la fase de contracción isométrica, justamente en el momento en que precede a la apertura de la válvula aórtica.

Presión diferencial, o diferencia entre el valor de ambas presiones.

Presión arterial media, es la presión de valor constante, que asegura igual rendimiento hemodinámico que las presiones fluctuantes del ciclo cardíaco.

Se puede determinar en un paciente sumando a la presión diastólica un tercio de la presión diferencial.

1.12.5.4.1. Medida de la PA por métodos Directos

Las primeras determinaciones históricas y la mayoría de las que se llevan a cabo en los laboratorios experimentales y en las unidades de hemodinámica se realizaron y se siguen realizando mediante la colocación de un catéter en el interior de una arteria, conectado con un aparato de registro de presiones. Pero este método directo y cruento que sigue siendo el más fidedigno, por razones obvias, no puede emplearse en la práctica clínica.

1.12.5.4.2. Medida de la PA por métodos indirectos

Los métodos utilizados son

a) Palpatorio

b) Auscultatorio

En ambos el fundamento consiste en sobrepasar la presión sanguínea por intermedio de la aplicación de una presión exterior a través de la piel y músculos.

El instrumento utilizado para tal fin es el **esfigmomanómetro**. Esta técnica se basa en la percepción auscultatoria de los ruidos de Korotkoff .

El esfigmomanómetro consiste en un manguito de compresión (una bolsa de caucho, hinchable, contenida en una cubierta no elástica), una pera manual para hinchar la bolsa, una válvula regulable para disminuir la presión de dicha bolsa, y un manómetro para medir ésta. Los manómetros comúnmente usados en clínica son del tipo de mercurio y del tipo anaeroide.

El manómetro de mercurio consiste en un tubo de cristal calibrado, vertical, unido a un depósito de mercurio, que a su vez comunica con la bolsa de compresión por medio de un tubo lleno de aire. La presión aplicada a la bolsa es reflejada con precisión por la columna de mercurio desplazada en el interior del tubo de cristal.

El manómetro aneroide es un fuelle de metal comunicado con el manguito de compresión y conectado mecánicamente por un tren de engranajes a una aguja indicadora que se mueve sobre una escala graduada. La aplicación de la presión expande el fuelle y desplaza el indicador. Este instrumento debe ser calibrado periódicamente con un manómetro de mercurio.

Las dimensiones del saco del manguito de oclusión son un importante determinante de la presión sanguínea medida indirectamente, debiendo adecuarse a las dimensiones del brazo del paciente, utilizando la circunferencia como directriz. La longitud del saco deberá tener aproximadamente 1.7 veces la anchura del citado saco.

El punto medio del brazo está definido como la distancia media desde el acromion al olécrano.

La presión sanguínea debería medirse con el sujeto sentado y cómodo, con los brazos libres de prendas que constriñeran. El brazo debe estar colocado a la altura del corazón. Se dispone el mango o bolsa, previamente desprovisto de aire, en el brazo del paciente, por encima del pliegue del codo a unos 2 o 3 cm. Es conveniente que el centro del manguito se sitúe justo encima del trayecto de la arteria.

Se hincha el manguito rápidamente hasta 20-30 mm Hg por encima de la presión necesaria para hacer desaparecer el pulso radial. Luego se desincha paulatinamente el manguito, a una velocidad uniforme de unos 2 mmHg por segundo, evitando los desinflados demasiado rápidos o a saltos.

Se insufla aire en el manguito hasta no percibir los latidos del pulso por total compresión de la arteria humeral. Cuando se abre la válvula comienza a descender la presión aplicada externamente y en el momento que iguala la presión sistólica, comienza a pasar sangre, lo cual se percibe como un latido de poca intensidad que indica la presión máxima, y se realiza la lectura en la escala del manómetro.

La génesis del ruido auscultado estaría dada por la transformación del flujo, que normalmente es laminar y silencioso, en un flujo desorganizado, ruidoso y con torbelli-

nos, denominado flujo turbulento.

El primer ruido es de poca intensidad, ya que sólo una pequeña cantidad de sangre logra flanquear la zona correspondiente a la bolsa o manguito neumático.

Continuando la desinsuflación del mango, los latidos auscultados son cada vez de mayor intensidad, debido a que es más la sangre que pasa en cada ciclo cardiaco, hasta que la presión se iguala a la presión diastólica, momento en el cual el flujo vuelve a adquirir su característica laminar desapareciendo los ruidos auscultados. Es en este instante cuando debe realizarse la lectura en el manómetro para determinar la presión diastólica.

Son cinco los ruidos de Korotkoff. Las fases II y III tienen poca importancia práctica. La presión diastólica puede medirse o bien por el IV ruido, cuando cambia la tonalidad, o bien por el V ruido o desaparición total del sonido auscultado.

A modo de orientación se dan como medias normales las tensiones arteriales de 120/80 mmHg para un adulto.

1.12.5.5. Hipertensión arterial y aterosclerosis

Estudios epidemiológicos han documentado ampliamente la influencia negativa de la alta presión arterial sobre la esperanza de vida y el desarrollo de enfermedades vasculares. Incluso las elevaciones ocasionales de la presión arterial se asocian a morbilidad y mortalidad cardiovascular.

No existe razón ninguna científicamente convincente para relegar a la presión sanguínea sistólica a una categoría de riesgo menos importante que la presión sanguínea diastólica.

Los gradientes de riesgo son más acusados en edades avanzadas, un hallazgo que contradice la noción generalizada de que la presión arterial es un factor benigno en poblaciones de edad avanzada.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha podido identificar el umbral crítico donde comienza el riesgo.

La hipertensión actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo en la producción de las lesiones ateromatosas.

Produce proliferación de las células musculares lisas en todos los lechos arteriales.

No sabemos en qué medida los cambios en los pequeños vasos representan una respuesta a la tensión arterial elevada de forma mantenida o la situación inversa, los cambios morfológicos de los vasos inducen la hipertensión arterial.

A diferencia de la aterosclerosis, la hipertensión produce un aumento en la masa de células musculares, pero no contribuye a la migración de estas células dentro de la íntima.

Es probable que la aterosclerosis hipertensiva suponga un cambio adaptativo que aumente la capacidad de los vasos para mantener una elevada tensión arterial.

De forma inversa, esos cambios por sí mismos pueden llegar a ser la causa del mantenimiento de una elevada resistencia periférica.

El aumento de la susceptibilidad de los pacientes hipertensos a la aterosclerosis puede ser adscrito a varias causas:

1) Consecuencia directa del aumento de presión arterial:

Cuando las células musculares se elongan por aumento de presión en el interior del vaso, aumenta la secreción de los componentes de la matriz extracelular. Los ascensos alternativos de la presión arterial producen un aumento de las fuerzas de roce contra la pared vascular, que pueden dar como resultado una pérdida o disfunción de las células endoteliales. Este hecho estimularía la formación de lesiones ateroscleróticas.

El aumento de roce también produce un aumento de la producción de ARMM en las células endoteliales por parte del factor de crecimiento plaquetario, que es un potente mitógeno para la célula muscular.

2) Liberación de agentes vasoactivos:

Las sustancias vasoactivas como angiotensina y endotelina, presentes en varias formas de hipertensión, han demostrado ser importantes promotores del crecimiento celular, involucradas por tanto en la aceleración de la proliferación muscular que caracteriza a la aterosclerosis.

3) Aumento de la actividad simpática:

Se ha sugerido que el aumento de la estimulación adrenérgica en la hipertensión puede causar alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, como en la síntesis de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), en la actividad de la lipoproteínlipasa o en la eliminación y el catabolismo de las LDL, afectando así la capacidad del colesterol para formar células espumosas.

4) Cambios en la fluidez de la membrana:

La hipertensión se asocia con varias anormalidades de la membrana, entre ellas la disfunción del transporte de iones y la alteración de los receptores. También sería la

causante de disfunción endotelial junto con un aumento de la adherencia para monocitos y de la agregación plaquetaria, que de nuevo estimularían la formación de una lesión aterosclerótica.

5) Elevación de las proteínas en plasma:

Puede ser que en la hipertensión, el aumento de la permeabilidad de la capa endotelial así como de la barrera para la difusión representada por la masa muscular, sea suficiente para dar comienzo a la formación de la lesión aterosclerótica al aumentar ligeramente la lipoproteína plasmática.

Pero ninguno de los mecanismos citados anteriormente explica de forma completa el mayor riesgo de aterosclerosis de los pacientes hipertensos.

Vasa vasorum y aterosclerosis en la hipertensión:

Es probable que al aumentar la presión arterial en los pacientes hipertensos, se reduzca el flujo de los vasa vasorum que riegan la pared vascular, debido a la distorsión de los vasa vasorum causada por la distensión de la aorta.

La subperfusión resultante de la media puede producir proliferación muscular y formación de células espumosas.

1.12.6. TABAQUISMO

1.12.6.1. Generalidades

La planta del tabaco se obtiene de la solanácea "nicotiana tabacum". La planta es originaria de América, de donde la trajeron los colonizadores españoles. Posee una gran adaptación al medio ambiente, lo que hace que pueda cultivarse en casi todos los países

INTRODUCCION

del mundo. Los principales países productores son China, Estados Unidos, La India, la U.R.S.S. y Turquía. España ocupa un lugar secundario.

Antes del descubrimiento de América, el tabaco era desconocido en el viejo continente, pero a partir del siglo XVI se extendió el hábito progresivamente, aunque hasta el siglo XIX sólo una minoría, más bien elitista, lo poseía. En esta época, el tabaco se consumía aspirando el polvo por la nariz en forma de rapé, o fumando cigarros puros.

La situación cambió radicalmente cuando los procedimientos industriales permitieron la fabricación de cigarrillos manufacturados. La primera industria de este tipo se instaló en Cuba en 1840, proliferando en años sucesivos las industrias de fabricación de cigarrillos. El hábito de fumar, no obstante, no se hizo masivo hasta después de la primera guerra mundial, entre los hombres, y hasta después de la segunda guerra mundial, entre las mujeres.

Actualmente, la epidemia tabáquica comienza a llegar a los países subdesarrollados, promocionado por las multinacionales ante las crecientes dificultades de penetración en los países desarrollados por la puesta en marcha de la lucha antitabáquica.

1.12.6.2. Epidemiología

Numerosos estudios avalan la importancia del tabaco como factor de riesgo cardiovascular.

El estudio Framingham reveló que el riesgo de muerte súbita era 10 veces mayor entre hombres fumadores que entre no fumadores. En mujeres, esta relación de dicho riesgo fue 4.5 veces superior entre las fumadoras.

El riesgo de infarto de miocardio es 2 a 3 veces más alto en hombres fumadores

que en no fumadores. Sin embargo, el riesgo de angina de pecho no fue más elevado en los fumadores, posiblemente en relación con la patocronia del proceso arterioesclerótico y con el hecho de que el tabaco ejerce un importante efecto de agregación plaquetaria y de formación de fibrina a partir de fibrinógeno, dando como resultado una obstrucción coronaria que desencadena el infarto.

El incremento del riesgo se asocia con el aumento en el número de cigarrillos consumidos, pudiendo aseverar que fumar 20 cigarrillos diarios duplica el riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

También existe una clara relación dosis respuesta entre profundidad de las inhalaciones, edad a la cual comenzaron a fumar (cuanto más jóvenes mucho más riesgo), y duración total del hábito tabáquico.

El riesgo es menor para los fumadores de pipa o puros que para los de cigarrillos, tal vez por la menor tendencia de aquellos a inhalar el humo.

No hay diferencias significativas entre cigarrillos rubios y negros en cuanto al riesgo cardiovascular. Los cigarrillos con filtro reducen el riesgo de enfermedades pulmonares pero aumenta el riesgo de infarto de miocardio y angina de pecho.

El tabaco actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo, como hipertensión e hipercolesterolemia, y anticonceptivos, en el sexo femenino.

La interrupción en el consumo de cigarrillos disminuye la incidencia de reinfartos y muerte súbita en un 25-50%. Tras un año de abandonar el hábito tabáquico, el riesgo coronario se reduce en un 50%, alcanzándose el mismo nivel de riesgo que los no fumadores a los diez años de no fumar.

INTRODUCCION

Se ha comprobado que la incidencia de cardiopatía isquémica es 14.9 veces superior entre las mujeres con maridos fumadores que en aquéllas cuyos maridos no fuman.

1.12.6.3. Fisiopatología cardiovascular

Se acepta que los efectos patológicos del tabaco sobre el aparato cardiovascular son debidos fundamentalmente a las acciones de la **nicotina** y el **monóxido de carbono**.

Otros componentes del tabaco (Cadmio, cinc, cromo, Dióxido de Carbono, Cianuro de hidrógeno, óxido de nitrógeno y Polonio-100) han sido incriminados en la génesis de la Patología cardiovascular, pero faltan estudios que profundicen en la cuestión.

1.12.6.3.1. Nicotina

Es el componente del tabaco más importante de cara a los efectos fisiológicos y a la adición al producto. A consecuencia de la combustión, la nicotina se libera en forma de base libre distribuyéndose un 20% en la corriente principal, 40% en la corriente secundaria y 6% en la punta; el 34% restante es destruída.

A la boca del fumador solamente llega una parte de la nicotina de la corriente principal (25%). La cantidad de nicotina absorbida varía en función del hábito del fumador, el tipo de administración y el pH del humo.

Respecto al hábito, el fumador que aspira el humo llega a absorber más del 90% de la nicotina de la corriente principal, mientras que el que no lo aspira sólo absorbe un 30% o menos.

También influye el número de pipadas: cuantas más se realicen, más nicotina se

absorbe si se aspira profundamente el humo.

Haines y colaboradores han demostrado que los niveles plasmáticos de nicotina son 3 o 4 veces más elevados en los fumadores habituales, que aspiran más humo, que en los nuevos fumadores.

La costumbre de consumir el cigarrillo hasta el final también influye negativamente: la cantidad de nicotina absorbida aumenta extraordinariamente, dado que en esta parte la concentración es mucho más elevada.

Respecto al tipo de administración de la nicotina, se adquieren niveles más elevados en sangre en el caso de fumar aspirando el humo o por vía intravenosa. La administración de chicle de nicotina también consigue un nivel alto.

Los niveles plasmáticos más bajos se obtienen cuando se fuma sin aspirar o con la toma de cápsulas de gelatina conteniendo la sustancia.

En el caso de los fumadores de cigarrillo, la absorción se produce principalmente en el pulmón. Dan un humo ácido. Pero cuando no se aspira mucho, la absorción se produce en una gran cantidad en la mucosa oral (un 30%) siendo muy importante en este caso el pH del humo. El nivel de absorción bucal es más elevado cuanto más alcalino es el pH. Por este motivo el humo alcalino de los cigarros y de la pipa (pH 8.5) permite una absorción bucal más grande de nicotina en estas modalidades de hábito que en los fumadores de cigarrillos, cuyo humo es más ácido (pH de 5.4).

Probablemente esta absorción oral incrementada compensa la disminución de la absorción pulmonar a consecuencia del grado de aspiración menos importante de los fumadores de cigarros y de pipa.

Un pH ácido favorece la eliminación de nicotina y su metabolito la cotinina. Dado que el stress acidifica la orina, aumenta la eliminación de la nicotina, originando una disminución más precoz de los niveles de nicotina plasmática. Como consecuencia, el fumador habituado que necesita una tasa de nicotina más elevada respondería con un aumento del número de cigarrillos fumados en dicha situación.

1.12.6.3.2. Monóxido de carbono:

El monóxido de Carbono (CO) es uno de los componentes del humo del tabaco más importante en cuanto a las repercusiones sobre el organismo.

El CO inhalado no procede sólo del humo del tabaco, sino también de la atmósfera, siendo otra fuente de CO el mismo metabolismo de las porfirinas.

Pero la fuente principal es el humo del tabaco. En la combustión del tabaco se forma CO, que se encuentra en la fase gaseosa del humo en una concentración que va del 1 al 6% en la corriente principal (1-3% en los cigarrillos; 2% en la pipa y hasta el 6% en el cigarro). La corriente secundaria tiene concentraciones más elevadas a consecuencia del contenido atmosférico añadido. El CO inhalado se mezcla con el aire de los alveolos pulmonares y llega a unas concentraciones de 400 partes por millón (ppn). Concentraciones de 50 ppn o más altas plantean problemas sanitarios.

Atraviesa la barrera alveolar y difunde por la sangre, donde se combina con el pigmento transportador del oxígeno, la hemoglobina, y forma la carboxihemoglobina (COHb). La afinidad del CO por la hemoglobina es unas 240 veces superior a la del O₂, por lo que pequeñas cantidades de CO exigen una gran proporción de Hb, que ya no es apta para transportar el oxígeno hacia los tejidos del organismo. En este caso, aunque

la concentración Hb y la presión arterial de oxígeno (PO₂) sean normales, el contenido de O₂ está disminuído condicionando una Hipoxemia. Asimismo, pequeñas cantidades de COHb desplazan la curva de disociación del O₂ hacia la izquierda.

Un aspecto muy interesante es que a consecuencia de la concentración más elevada de CO en la corriente secundaria, los efectos sobre los fumadores pasivos pueden llegar a ser más importantes que la de los mismos fumadores.

Podemos, pues, dividir los efectos cardiovasculares patológicos en:

A) Dependientes de la Nicotina

B) Dependientes del Monóxido de Carbono(CO).

A) Dependientes de la Nicotina

*** Facilitación de la aterosclerosis coronaria, a través del daño endotelial.**

Ello se debería al daño endotelial que la nicotina puede producir, facilitando el paso de colesterol en la pared arterial y dando lugar a todos lo hechos concatenados y descritos en la producción de la placa de ateroma.

*** Alteraciones de la coagulación.**

La nicotina influencia el tiempo de trombina y la respuesta de las plaquetas a una serie de agonistas de la agregación "in vitro". Levine ha demostrado un incremento de la agregación plaquetaria diez a veinte minutos después de fumar un cigarrillo, y Ashby ha podido observar aumento de la adherencia plaquetar, en un grupo de voluntarios sanos, tras haber fumado dos cigarrillos seguidos.

Estos disturbios en la función plaquetaria parecen atribuibles a efectos directos

INTRODUCCION

de la nicotina en unas ocasiones, y a la liberación de catecolaminas o al incremento de ácidos grasos libres, en otras.

La nicotina interfiere la conversión de ácido araquidónico a prostaciclina I₂ que es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. A su vez, incrementa la síntesis de tromboxano A₂.

Por otra parte, si una subpoblación de plaquetas resulta activada in vivo por fumar, la extracción de sangre, con posterior ultracentrifugación, puede haber seleccionado otra subpoblación, en la que predominen las plaquetas menos activadas o no activadas.

Finalmente, hay evidencia de que el plasma de los fumadores de cigarrillos contiene mayor concentración de fibrinógeno que el de no fumadores.

*** Actuación sobre los mecanismos de control cardiovascular, nerviosos y humorales.**

Los efectos que se derivan de todos estos mecanismos son muy diversos pudiendo resumirlos como sigue:

a) Aumento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio, como consecuencia de los incrementos en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial.

b) Modificación del flujo coronario. En humanos, dosis fisiológicas de nicotina producen aumentos significativos del flujo coronario, junto con disminución de la resistencia vascular coronaria. El aumento del flujo se debería a una prolongación de la diástole y a vasodilatación coronaria; ésta, a su vez, es atribuible a la actuación de un metabolito de la nicotina, la **nitrosonornicotina**, que relaja los músculos arteriales

coronarios, a través de un incremento en los niveles de **guanosín-monofosfórico-cíclico**.

Esta respuesta se invierte en presencia de aterosclerosis coronaria.

c) Alteraciones de los lípidos plasmáticos.

Los fumadores de cigarrillos presentan niveles más altos de colesterol, triglicéridos y VLDL y más bajas concentraciones de HDL colesterol.

En la mujer, con tendencia natural a tener HDL más alta que en los varones y una relación LDL/HDL más baja que el hombre, el hábito de fumar tiende a neutralizar estos rasgos; el cociente LDL/HDL se aproxima a 1.4-1.5, valor más característico del varón. Lo mismo ocurre con el cociente CT/HDL.

Podemos afirmar que alguno de los factores que promueven la resistencia hacia la cardiopatía isquémica, característica de la mujer, desaparecen en la fumadora.

Los triglicéridos aparecen más elevados, junto con un incremento en VLDL de 20-30%. El probable mecanismo de estos cambios se explicaría porque la nicotina absorbida al fumar estimula la secreción de catecolaminas y otras hormonas como cortisol. El complejo hormonal activa la adenil-ciclasa del tejido adiposo, lo que causa lipólisis de los triglicéridos almacenados, con liberación de ácidos grasos libres en el plasma. Estos ácidos grasos son transportados a varios tejidos y, particularmente, son captados por el hígado. Este sintetiza VLDL y triglicéridos, que envía al plasma. El exceso de VLDL determina un cierto bloqueo en la conversión a LDL, debido a la relación precursor-producto que existe entre ambos. Como la principal apoproteína de HDL es Apo C, que también se encuentra en VLDL, es lógico pensar que, al aumentar la concentración de VLDL, disminuya paralelamente la de HDL.

B) Dependientes del Monóxido de Carbono:

El monóxido de carbono tiene una afinidad por la hemoglobina, que es 250 veces superior a la del oxígeno, dando origen a la formación de carboxihemoglobina, con lo que la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza a la izquierda y se reduce la disponibilidad de oxígeno para el miocardio. Ello facilita el riesgo de infarto, dado que las necesidades del miocardio en oxígeno se hallan incrementadas por la taquicardia y la mayor contractilidad.

El flujo coronario aumenta para compensar este factor negativo, y lo hace siempre que los niveles de carboxihemoglobina no superen el 9%; pero en pacientes con aterosclerosis coronaria no se obtiene este efecto.

Por otra parte, el monóxido de carbono puede unirse también a la mioglobina afectando el transporte de oxígeno, ya que ésta, en condiciones normales, permite el almacenamiento temporal del O₂ y facilita su difusión en el citoplasma.

El monóxido de carbono perturba la función plaquetaria, condicionando un incremento en la adhesividad y acortamiento en el tiempo de agregación, que se correlaciona con los niveles de carboxihemoglobina.

Contribuye a la elevación del colesterol sérico, pues disminuye su eliminación hepática; también disminuye el aclaramiento y metabolismo de los residuos de quilomicrones.

1.12.7. Tolerancia anormal a la Glucosa.

En la diabetes insulino dependiente (DMID o tipo I), son poco frecuentes las alteraciones graves de los lípidos plasmáticos, que sólo se ven en pacientes no tratados o mal controlados. Diversos estudios han demostrado que en diabéticos tipo I, existe una correlación positiva entre los niveles de glucemia hemoglobina glucosilada A1 y los de colesterol y triglicéridos plasmáticos, siendo de signo negativo con el HDL-colesterol.

VLDL. La diabetes mellitus de comienzo juvenil, de tipo I o insulín dependiente (DMID) no tratada va acompañada por cetosis y por hipertrigliceridemia. Sabemos que este tipo de paciente padece una carencia de insulina y posee un exceso de hormonas lipolíticas como el glucagón y las catecolaminas.

Las VLDL y Quilomicrones, partículas ricas en triglicéridos son secretados al plasma por el hígado e intestino, respectivamente, y son eliminadas de la circulación por la lipoproteinlipasa (LPL). Ambos procesos son regulados por la insulina. A su vez los ácidos grasos libres (FFA), necesarios para la síntesis de las VLDL, son suministrados al hígado a través de la lipólisis del tejido adiposo, que es fuertemente inhibida por la insulina. La administración de insulina, al bloquear la lipólisis del tejido adiposo y reducir el aporte de FFA al hígado, bloquea la producción de VLDL.

Referente a los mecanismos de degradación de las VLDL y de eliminación de los triglicéridos, existen una disminución de la eliminación de los triglicéridos debido a una reducción de la actividad de la LPL en el tejido adiposo y su transferencia a las células endoteliales.

Otra posible causa de reducción de la eliminación de las VLDL, además del

INTRODUCCION

déficit de insulina, podría ser un cambio en la composición de las VLDL, que las hiciera menos reconocibles por la LPL o por los receptores hepáticos.

En cuanto a la diabetes no insulín dependiente (DMNID) la situación es más compleja. Podría deberse a diferentes causas:

Por una parte la hiperinsulinemia a través de la resistencia insulínica estimula directamente la hiperproducción hepática de VLDL de tamaño superior al normal. Al tratarse de VLDL anormales, enriquecidas en triglicéridos y apo B su catabolismo dependerá del aclaramiento por los receptores beta-VLDL del macrófago, y sólo una pequeña fracción de estas VLDL sufre transformación a IDL y finalmente a LDL.

Por otra parte, la deficiencia relativa de insulina a nivel celular está asociada con la resistencia a la insulina que da lugar a la producción excesiva de VLDL.

Esta última hipótesis actuaría conjuntamente con un flujo aumentado de ácidos grasos hacia el hígado, debido a la resistencia a la insulina, dando lugar a ausencia de inhibición de la triglicérido lipasa en el tejido adiposo. Por otra parte, la excesiva producción de VLDL satura lugares catalíticos en la lipoproteinlipasa lo que retrasa el aclaramiento.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Esta clase de lipoproteínas encargadas principalmente del transporte de colesterol, no presentan alteraciones importantes de la concentración en la DMID. Los niveles de LDL variarán con el control de la glucemia y, en general, tienden a estar aumentadas en pacientes diabéticos mal controlados siendo similares a los controles en aquellos pacientes con casi normoglucemia.

Los pacientes con Diabetes no insulín dependiente (DMNID) tienen más probabilidades de presentar niveles aumentados de LDL que los DMID.

La diabetes puede afectar el metabolismo de las LDL de diversas maneras. El número de receptores LDL depende de la insulina y la interacción LDL/receptor LDL puede estar disminuída por la glucosilación de la apo B de la LDL y el enriquecimiento de la LDL con triglicéridos.

HDL.- Las concentraciones de HDL, especialmente las de HDL2, subfracción más estrechamente relacionada de forma inversa con la enfermedad vascular, son normales e incluso elevadas en la DMID. Tienden a ser bajas en la DMNID.

La diferencia en el metabolismo de las HDL pueden estar relacionadas con diferencias en el metabolismo de las VLDL como componentes de la superficie de las lipoproteínas ricas en triglicéridos transferidos a las HDL durante su hidrólisis.

En pacientes con DMID el tratamiento adecuado con insulina, los pasos a través de esta vía son normales o están aumentadas mientras que en la DMNID tienden a ser menores.

La mayor actividad de la triglicérido lipasa por la resistencia insulínica, favorece el paso de HDL2 a HDL3, siendo, por tanto, la responsable de los valores descendidos de HDL en sangre.

Sin embargo, a menudo, en la DMNID, los niveles de HDL permanecen bajos o sólo presentan un aumento moderado cuando se corrigen la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia, por lo que deben estar implicados otros factores.

Se ha descrito una relación inversa entre los niveles de insulina plasmática y

péptido C y las de HDL independientemente de las concentraciones de VLDL.

1.12.8. ACIDO URICO

Los niveles de ácido úrico suelen acompañarse de presión arterial elevada, colesterol y triglicéridos en la sangre, así como de obesidad, indicando todo ello la presencia de relaciones complejas de diferentes procesos metabólicos.

Pese a ello la hiperuricemia no se consideraba entre los factores de riesgo aterogénico.

En 1951 Gertler encontró niveles de uricemia más altos en los jóvenes varones con cardiopatía coronaria en comparación con controles sanos. Parecen confirmar esta hipótesis otros trabajos realizados en estas mismas fechas, pero estudios epidemiológicos de grupos de población prospectivos descartan dicha teoría. Desde entonces se establece una controversia sobre el valor predictivo de la uricemia en la cardiopatía isquémica.

Persky y colaboradores atribuyen esa aparente asociación de hiperuricemia y cardiopatía coronaria a efecto secundario del empleo de diuréticos en los hipertensos.

Actualmente la idea más compartida es que el aumento de ácido úrico en sangre suele acompañarse del aumento de otros factores de riesgo como hipertensión, obesidad, trigliceridemia, siendo este conjunto el causante de la futura cardiopatía coronaria.

Cuando se emplea un uricosúrico como la sulfinpirazona en enfermos coronarios y se registra una disminución de muertes cardiovasculares, probablemente se asista a un efecto antiagregante plaquetario y antiarrítmico del producto.

1.12.9. MENOPAUSIA Y ANTICONCEPTIVOS POR VIA BUCAL

Es indudable que las notables diferencias en cuanto a riesgos coronarios entre varones y mujeres se debe fundamentalmente a factores humorales. Se sabe que existe una relación entre menopausia y el empleo de anticonceptivos por vía bucal con una mayor probabilidad de que aparezca cardiopatía isquémica.

El hecho de que la aterosclerosis no sea frecuente en la mujer joven comparativamente a su incidencia en el varón, y la equiparación con éste en la mujer postmenopáusica y en la mujer castrada, apunta hacia una acción protectora antiaterogénica de los estrógenos. Por efecto de sus estrógenos naturales, la mujer normal joven tiene una proporción mayor del colesterol sérico en la fracción alfa-lipoproteica en comparación con el varón de la misma edad. La diferencia desaparece después del climaterio.

Estos indicios de un posible papel protector de los estrógenos frente a la aterosclerosis coronaria llevaron a ensayar su administración, como prevención secundaria, a varones supervivientes de infarto. Hubo de suspenderse la administración de estrógenos cuando se evidenció que no reducían la incidencia de reinfartos y aumentaban los cánceres.

Las mujeres de 40-50 años de edad, menopáusicas, presentan una frecuencia tres veces mayor de cardiopatía coronaria que las mujeres de la misma edad que aún siguen menstruando.

La probabilidad de infarto de miocardio en mujeres jóvenes que emplean anticonceptivos por vía bucal, aumenta y, más, si coexiste con otros factores de riesgo. Si además fuman, el efecto de los dos factores contribuye a aumentar el riesgo considerablemente.

INTRODUCCION

Al encontrarse aumento de tromboembolismo arterial y venoso entre ellas, se pensó que los anticonceptivos influyeran sobre la coagulación, facilitando la complicación oclusiva más que la propia aterosclerosis coronaria. Pero son las modificaciones de la lipidemia las que pueden explicar, al menos parcialmente, el aumento de riesgo de Infarto de miocardio, entre las que usan habitualmente anticonceptivos, sin por ello negar la influencia de éstos sobre la coagulación.

En las mujeres en anticoncepción hormonal, el trastorno lipídico más frecuente es una hipertrigliceridemia, pero existen diferencias dependiendo de la dosis de estrógeno y progesterona que contenga el anticonceptivo.

Los **estrógenos** aumentan la síntesis hepática de Triglicéridos y de VLDL, debido a la capacidad de los estrógenos para elevar los niveles de insulinemia y de resistencia insulínica. A su vez, producen un aumento de HDL, a expensas de la fracción HDL2 y de la síntesis hepática de la apo A-1. El efecto estrogénico sobre las HDL está relacionado con una disminución en la lipasa hepática, lo que ayuda a un mayor aclaramiento de los triglicéridos. Pero este incremento se hace insuficiente para equilibrar la acelerada producción endógena estrógeno dependiente.

Cuando los anovulatorios contienen dosis altas de **progestágenos**, los triglicéridos son normales o ligeramente disminuídos, hay aumento de colesterol por aumento de LDL, disminución de HDL y aumento en la actividad de la lipasa hepática.

El efecto del componente progesterónico de los anticonceptivos orales varía según se trate de noretisterona o levonorgestrel, que disminuyen el colesterol HDL o de desogestrel, que no lo disminuye.

Quizá el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular habría que centrarlo en los cambios que los progestágenos de la anticoncepción oral inducen en las HDL.

1.12.10. OBESIDAD

Clásicamente se ha definido la obesidad como un aumento de la grasa del cuerpo, o como un exceso del peso en relación con patrones standard, que fundamentalmente vienen dados por la talla. Pero debemos considerarla como la consecuencia de un aumento del tamaño y/o del número de los adipocitos, lo que se va a traducir en un aumento del depósito de grasa, sobre todo de triglicéridos.

Distinguimos dos grandes grupos de obesidades: la **hipertrófica**, por aumento de tamaño de los adipocitos y la **hiperplásica**, por aumento del número de los adipocitos.

La hipertrófica suele encontrarse en quienes iniciaron la obesidad pasada la adolescencia, mientras que la hiperplásica se da en los casos de iniciación de la obesidad en la infancia o en la adolescencia, si bien en estos casos hay generalmente junto al aumento del número, mayor volumen de los adipocitos.

La obesidad y la diabetes son dos procesos muy emparentados. Y así observamos que la obesidad infantil es mucho menos frecuente que la del adulto, como ocurre en la diabetes.

Las posibilidades de éxito con la terapéutica habitual son mayores en la obesidad y en la diabetes del adulto que en la infanto-juvenil. La diabetes del adulto es por definición insulín-independiente.

La característica fundamental de la célula adiposa es la tendencia a almacenar

INTRODUCCION

grasa cuando existe abundancia de alimentos, y a liberar las grasas de depósito, cuando las necesidades del organismo lo requieren.

Las células adiposas pueden extraer de la sangre circulante los quilomicrones y las lipoproteínas, de donde los triglicéridos son desdoblados a glicerol y ácidos grasos a nivel de la membrana del adipocito. Una vez dentro de la célula, estos productos son de nuevo recombinados, formándose triglicéridos que son almacenados.

El paso de quilomicrones de la sangre a la célula adiposa se realiza gracias a una enzima, la **lipoproteinlipasa**, que actuando a nivel de la membrana celular, transforma los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos. La concentración de la enzima en plasma es muy pequeña aumentando mucho después de la inyección de heparina

La alteración más común es, sin duda, la hipertrigliceridemia por aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL.

Las otras alteraciones importantes son la disminución de las HDL, aumento de los ácidos grasos libres en plasma y elevación de las lipoproteínas de baja densidad, LDL.

La mayoría de los estudios confirman que, en los obesos alimentados con dietas hipercalóricas y que mantienen un peso estable, la tasa de producción hepática de triglicéridos es superior a la observada en sujetos delgados. Pero si va acompañado de un aclaramiento plasmático acelerado para las lipoproteínas ricas en triglicéridos por un buen funcionamiento de la actividad de la lipoproteinlipasa, los niveles de lípidos en plasma pueden quedar dentro de los límites normales.

La producción de VLDL puede estar elevada, su transformación en LDL transcurre con normalidad, pero, al mismo tiempo, también aumenta su catabolismo,

quedando producción y catabolismo equilibrados.

Pero, cuando las vías de aclaramiento plasmático de las partículas ricas en triglicéridos, fundamentalmente la actividad de la enzima proteínlipasa, funcionan defecuosamente, la hiperproducción hepática de VLDL no se compensará y los niveles sanguíneos de lípidos se elevan.

Cuando sometemos a los obesos al ayuno, disminuye la producción hepática de triglicéridos, pero ésto no va necesariamente seguido de cambios en los niveles plasmáticos de triglicéridos.

Ello hace pensar que, en la obesidad, los mecanismos de aclaramiento plasmático de las VLDL disminuyen también cuando baja la producción de estas partículas durante el ayuno porque, efectivamente, disminuye la actividad de la lipoproteínlipasa del tejido adiposo, dificultándose el aclaramiento plasmático de los triglicéridos.

Respecto a la disminución del colesterol HDL, se debería, al igual que en los diabéticos, por una parte a una actividad inferior a lo normal de la lipoproteínlipasa (por lo que la síntesis de HDL es menor), y por otra parte a un aumento de la actividad de la lipasa hepática, que acelera el catabolismo de las HDL en el hígado.

Respecto a los riesgos derivados de la obesidad, podemos decir que la obesidad es un contribuyente primario para que se presente diabetes mellitus en los adultos, para la hipertensión arterial, para el tamaño y funciones anormales del corazón, para la alteración de lípidos, aumento de intolerancia a la glucosa, elevación del ácido úrico. Los cálculos del estudio Framingham indican que si todo el mundo estuviera en su peso óptimo, se reduciría la cardiopatía coronaria un 25%.

INTRODUCCION

El aumento de la obesidad no causa las mismas respuestas en todas las personas.

Muchos factores modifican estos efectos, incluyendo el grado de gordura, el sexo y edad del individuo, la edad a la que se inició el sobrepeso y la presencia de factores de riesgo asociados.

Parece ser que los adultos jóvenes tienen características aterogénicas particularmente sensibles a las modificaciones del peso, siendo más vulnerables a las enfermedades cardiovasculares subsecuentes.

La importancia relativa de la obesidad en presencia o ausencia de otros factores de riesgo, no está bien aclarada.

Según estudios recientes, la obesidad bien puede ser un factor de riesgo independiente en grupos humanos con niveles bajos de otros factores de riesgo, como se ha observado en varones de origen japonés, residentes en Hawai, así como en individuos jóvenes.

A esto hay que añadir el daño de tipo psicológico que la obesidad puede ejercer sobre el individuo.

1.12.11. ACTIVIDAD FISICA

El estilo de vida sedentario, con la consiguiente falta de adaptabilidad cardiopulmonar, también se ha culpado, y se ha calificado de factor de riesgo coronario.

Evidentemente, la inactividad física es un factor contribuyente de importancia para la frecuencia de obesidad, no solo en personas de mediana edad sino también en adultos jóvenes, adolescentes y niños.

Los datos iniciales sobre la inactividad física como posible factor de riesgo provienen de gran Bretaña: en poblaciones relativamente homogéneas de varones de mediana edad, la mortalidad por enfermedad coronaria, en un plazo largo, era mayor en grupos cuyo trabajo incluía actividad física relativamente reducida (conductores de autobús y operadores telefónicos) que en otras personas más activas (cobradores de autobús y carteos); sin embargo, se ha sugerido que podía establecer confusión la preselección de los grupos de empleados. Por otra parte, un estudio de cinco años en gran escala de grupos de varones europeos de mediana edad no fue confirmatorio. Son notables los datos obtenidos en el grupo de finlandeses, que consumían una dieta muy rica en grasa saturada y colesterol, y generalmente eran personas muy activas sin obesidad. El carácter agotador de su trabajo, al parecer, brindaba poca o ninguna protección contra la hiperlipidemia o la cardiopatía coronaria, ya que los valores para ambos parámetros eran más altos que en trabajadores de ferrocarril de Estados Unidos.

Los datos más positivos provienen de Framingham: Cuando se valoraron simultáneamente cinco índices de actividad y adaptabilidad, las personas estimadas como más capaces tenían menos crisis cardíacas mortales que las personas estimadas menos capaces. Esta asociación era independiente de los valores séricos de colesterol, la presión arterial y el consumo de cigarrillos.

De cualquier forma, la mayor frecuencia de aterosclerosis en sociedades opulentas en comparación con las subdesarrolladas, y en los estratos sociales más pudientes de unas y de otras, pudiera depender no sólo de diferencias dietéticas, sino también de diferencias en la actividad física habitual.

Pero, con rigor científico, esa posible relación no ha podido demostrarse.

No se encuentran diferencias significativas entre los animales confinados en pequeñas jaulas que restringen su movilidad y los que se mueven libremente, sometidos todos a la misma dieta aterógena.

Otros estudios animales demuestran que el entrenamiento sostenido (ratas o perros obligados a nadar durante una hora diaria a lo largo de varias semanas) hace que el animal tolere mejor la oclusión experimental de una arteria coronaria, desarrollando infartos miocárdicos menos extensos.

Pero los estudios epidemiológicos humanos son difíciles de valorar. Se duda de si el ejercicio físico habitual protege frente a la cardiopatía o condiciona una selección de los individuos con menos enfermedad que están físicamente activos.

En numerosos estudios se ha demostrado que la realización de una cantidad moderada de ejercicio físico aerobio (caminar, carrera suave, natación, ciclismo o esquí campo a través) de manera regular tiene efectos beneficiosos sobre los lípidos séricos.

Estos efectos incluyen disminuciones de los triglicéridos y el colesterol LDL, así como aumentos de la actividad lipoproteínlipasa y el colesterol HDL, especialmente HDL₂.

Se ha especulado con la predicción de que al salir las mujeres a asumir puestos laborales antes privativos del varón, sería pronto víctima de las enfermedades propias de éste, y especialmente la cardiopatía coronaria. Hay ya algunas estadísticas de Suecia, Inglaterra y Estados Unidos en que las mujeres que trabajan fuera de su hogar mantienen similares índices de enfermedad coronaria que las que permanecen en su

casa.

En el estudio Framingham, las mujeres casadas y con hijos que trabajan en oficinas, tienen mayor riesgo de coronariopatía, pero resulta difícil separar el influjo del trabajo de los efectos de otros complejos factores asociados.

1.12.12. TIPO DE PERSONALIDAD. FACTORES PSICOLOGICOS Y SOCIALES.

Existe un gran grupo de variables psicológicas y sociales asociadas a la causalidad de las enfermedades coronarias. Se ha relacionado la prevalencia de enfermedades coronarias a los índices de movilidad social, a la interrupción de las relaciones sociales y al estrés.

Estudios de adaptación entre varones japoneses en California sugieren que la cultura japonesa, estable y con lazos estrechos entre las familias, actuaría como protección frente a las enfermedades coronarias. Los análisis de variables múltiples del índice de incidencia sugieren que las medidas de adaptación están también asociadas significativamente con muchos otros factores de riesgo de enfermedades coronarias.

Existen datos convincentes que sugieren que las relaciones sociales jugarían un papel contra los efectos patológicos del estrés. Es posible que ciertos mecanismos del sistema nervioso central alteren los procesos neuroendocrinos, inmunológicos y hemodinámicos, ejerciendo de esta forma una influencia sobre la morbilidad y mortalidad de las enfermedades coronarias.

Contrariamente a la opinión popular, las enfermedades parecen darse más entre las clases trabajadoras. En Inglaterra y País de Gales se han observado incrementos en

INTRODUCCION

la mortalidad por enfermedades coronarias, en los varones de la clase trabajadora, mientras el índice de mortalidad entre profesionales se ha mantenido estable durante los últimos 20 años. Lo mismo se ha observado en estudios realizados en Estados Unidos.

Los índices de posición social, tales como la educación y los ingresos, a menudo predicen la frecuencia de enfermedades coronarias.

Estudios prospectivos muestran una relación entre los índices de insatisfacción vital y las manifestaciones de las enfermedades coronarias. Dichos índices incluyen problemas familiares, insatisfacción con el trabajo, problemas económicos y familiares, problemas interpersonales con compañeros de trabajo.

También se han observado asociaciones positivas entre los trastornos del sueño y las enfermedades coronarias, lo que implica alguna relación del sistema nervioso central como causa del trastorno.

Respecto a estudios para relacionar la enfermedad coronaria con el estrés, no han sido concluyentes.

Es difícil deducir la importancia de los factores psicosociales. Muchos estudios son retrospectivos, a menudo carecen de controles estadísticos, no excluyen el efecto de otros factores de riesgo y son incapaces de presentar pruebas de los mecanismos biológicos subyacentes a la expresión de las enfermedades coronarias.

Durante los últimos años se han descrito patrones de enfermedades coronarias dependientes del comportamiento. Este concepto ha sido desarrollado por Friedman y Rosenman. Posteriormente, Jenkins proporcionó datos que apoyaban la hipótesis de Friedman y Rosenman. Sugirió que las personas que tienen mayor tendencia a desarro-

llar enfermedades coronarias presentan un sistema de acción-emoción característico, con una agresividad excesiva, prisas y competitividad exageradas. Se les encuadró en personalidades de comportamiento Tipo A, en contraposición a los de tipo B, personas que, aunque estén interesadas en mejorar, en la mayoría de los casos son personas relajadas, sin prisas, y satisfechas con su ritmo de vida.

Estudios relativos al comportamiento de tipo A mostraron una asociación positiva con las enfermedades coronarias. La contribución de la personalidad de tipo A es independiente de otros factores de riesgo. Pero recordemos que "asociación con" no indica "causa de".

Las características de comportamiento y otras condiciones psicosociales podrían tener una base biológica en la génesis de las enfermedades coronarias. La excitación aguda y la crónica podrían ejercer alguna influencia sobre la presión arterial, ácidos grasos libres en suero, lípidos, agregación plaquetaria, mecanismos de coagulación y sobre el sistema nervioso simpático, aunque dichos cambios son transitorios y la relación de los pequeños efectos con la aterogénesis permanece sin demostrar.

Los individuos del tipo A muestran mayores incrementos de la presión sistólica al confrontarlos con el estrés y mayores incrementos de la frecuencia cardiaca.

1.12.13. DIETA

INTRODUCCION

A principios de siglo, Anitschkow y otros investigadores rusos indujeron aterosclerosis alimentando conejos con dietas ricas en grasa y colesterol. De Langen en 1916, apreció que la aterosclerosis y la trombosis eran raras en la población de Java que consumía su dieta habitual, mientras era frecuente entre los javaneses que trabajaban en los barcos holandeses y comían dietas holandesas.

Las migraciones de poblaciones desde su lugar de residencia habitual a otros países se acompañan de cambios en la incidencia de cardiopatía coronaria y de la mortalidad atribuida a esta enfermedad.

Los países mediterráneos muestran incidencias y mortalidades por cardiopatía coronaria más bajas que los del Norte de Europa.

En 1933, Schoenheimer demostró que una paciente hipercolesterolémica mostraba una reducción llamativa de la concentración sérica de colesterol total cuando pasó de su dieta habitual a una vegetariana pobre en grasas. Se creyó era debido a la ausencia de colesterol en la dieta.

Años más tarde, Keys y colaboradores demostraron que la dieta de arroz y fruta causaba una reducción llamativa del colesterol sérico. Si a esta dieta añadía margarina obtenida por hidrogenación de un aceite vegetal, se aumentaba los niveles séricos de colesterol. Dado que la margarina carece de colesterol, resultaba evidente que el efecto se debía a la grasa.

Los estudios llevados a cabo en el Laboratorio de Higiene Fisiológica en la Universidad de Minesota, mostraron que los efectos de la dieta sobre los niveles de colesterol sérico estaban relacionados con la composición de ácidos grasos de los

glicéridos de la dieta. Los glicéridos que contenían ácidos grasos saturados tendían a elevar el colesterol sérico.

Elaboraron Keys, Grande y Anderson una ecuación predictiva del incremento del colesterol en función de los cambios en el contenido graso de las dietas:

$$\text{Colesterol} = 2.74 \text{ S} - 1.31 \text{ P}$$

donde S son las variaciones en la proporción de ácidos grasos saturados y P las variaciones en los poliinsaturados.

1.12.13.1. Contenido en colesterol y ácidos grasos saturados.

El contenido de colesterol de la dieta influye en el contenido de colesterol de las lipoproteínas encargadas de su transporte desde el intestino a los diversos tejidos y especialmente del contenido en las lipoproteínas de baja densidad o LDL. Una dieta rica en colesterol se traducirá en una elevación de colesterol total y del colesterol transportado en las LDL. Ello es lógico ya que el el colesterol de las LDL procede del transportado en las VLDL y la síntesis hepática de estas lipoproteínas está condicionada por los lípidos de la dieta.

Por otra parte, un aumento del contenido de colesterol en la dieta provoca un incremento del "pool" intracelular de colesterol en el hígado y también en los tejidos periféricos.

Consecuencia de este aumento del pool intracelular se produce por una parte la inhibición de la síntesis endógena de colesterol y por otra una disminución de la actividad del receptor para las LDL, significando una elevación de las concentraciones de colesterol LDL.

INTRODUCCION

También la grasa total de la dieta y especialmente los ácidos grasos que la integran, influyen en las concentraciones plasmáticas de colesterol. La mayor parte de la grasa de los alimentos, vegetal o animal, está constituida por triglicéridos que, a su vez, están formados por ésteres de glicerol y ácidos grasos. Parte de dichos ácidos grasos son insaturados variando el grado de insaturación de unos a otros.

Los lípidos del organismo humano están también integrados en gran parte por ácidos grasos, la mayoría de los cuales proceden de la dieta aunque también pueden ser sintetizados por el organismo, excepto los llamados esenciales, como el ácido linoleico y el linolénico que no puede sintetizarlos el organismo.

Un aporte lipídico total diario superior al 35-40% del total calórico, así como un consumo de ácidos grasos saturados de más de un 10% del total energético, favorecen el aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y C-LDL.

Incluso parece que el factor dietético más íntimamente ligado al colesterol de las LDL son los ácidos grasos saturados y no el colesterol de los alimentos. Esta afirmación debe precisarse ya que es correcta en el caso de los ácidos mirístico y palmítico, mientras que en el caso del ácido esteárico no produce dicho incremento, probablemente por el hecho de que el organismo puede transformarlo en ácido oleico.

Aunque el mecanismo exacto no se conoce se ha sugerido que los ácidos grasos saturados favorecen la producción endógena de colesterol estimulando el enzima limitante: la 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A reductasa, enzima que habitualmente es inhibido por el colesterol ingerido en la dieta. Cuando el enzima no es inhibido aumenta la síntesis intracelular de colesterol disminuyendo en consecuencia el número de recepto-

res para las LDL. De esta manera la inhibición fisiológica de la síntesis endógena producida por el colesterol dietético se vería contrarrestada por el efecto de los ácidos grasos saturados.

También podría darse que los ácidos grasos saturados que pasen a formar parte de las lipoproteínas, condicionen el comportamiento de estas partículas y modifiquen, bien su capacidad de transporte, o su afinidad para los receptores celulares. En consecuencia, se reduciría el aporte de colesterol a la célula, la cual, para mantener su contenido en colesterol, estimularía la síntesis endógena del mismo. La eliminación de las LDL plasmáticas por la vía del receptor específico se realizaría de una forma más lenta, conduciendo a una elevación de las LDL. Por otra parte, las dietas ricas en grasas saturadas aumentan la síntesis hepática de triglicéridos y pueden llegar a producir hipertrigliceridemia.

Hemos de tener en cuenta que la supresión de los receptores producen un catabolismo retardado de los remanentes de la lipoproteína de muy baja densidad, VLDL, con lo que una mayor proporción de los mismos podría ser transformada en LDL.

1.12.13.2. Ácidos grasos poliinsaturados.

La sustitución de los ácidos grasos saturados por los poliinsaturados reduce las concentraciones de colesterol total y C-LDL. Ambas familias de ácidos grasos poliinsaturados los n-6 (presentes en los aceites vegetales) y los n-3 (constituyentes de los aceites de pescado) reducen las concentraciones de colesterol total y de C-LDL, pero también las de HDL. Sin embargo, sólo los ácidos grasos n-3 reducen las concentraciones

INTRODUCCION

de triglicéridos.

La hipocolesterolemia conseguida con los ácidos grasos poliinsaturados se debe, frecuentemente, a la acción del ácido linoleico (C18:2n-6), puesto que dicho ácido graso es el más abundante dentro de los poliinsaturados de la dieta.

Diversas hipótesis se han elaborado para justificar el mecanismo hipocolesterolemizante de dicho ácido:

1) Podría deberse a una mayor pérdida de colesterol en forma de ácidos biliares, ya que su administración coincide con un aumento de la excreción de esteroides fecales.

2) El ácido linoleico induciría un descenso de la cantidad de colesterol de cada partícula LDL o bien reduciría el número de partículas de lipoproteínas de baja densidad.

3) Estimularía la actividad de los receptores de LDL: se observa un aumento del catabolismo de las LDL después de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados. La inducción de la actividad de los receptores de las LDL puede ser un efecto primario del ácido linoleico o el resultado de la sustitución de los ácidos grasos saturados por poliinsaturados. Los saturados reprimen la síntesis de los receptores, por lo que su eliminación podría significar la normalización del proceso.

Entre los efectos indeseables figura la disminución del colesterol HDL puesto que las concentraciones elevadas de HDL se consideran un factor protector. Esta disminución se asocia con una inferior secreción de apolipoproteína A-I.

Otro aspecto a tener en cuenta es que los ácidos grasos poliinsaturados consumidos en exceso son fácilmente peroxidables y, por tanto, susceptibles de ser, por ellos

mismos, aterogénicos.

Otros efectos indeseables por el consumo de ácidos grasos poliinsaturados en animales de experimentación son el aumento de litiasis biliar, cáncer, inmunosupresión.

Por ello no debe superarse ingestas de más del 10% de las calorías totales.

Con referencia al efecto hipotrigliceridemiante de los n-3, podría explicarse por una reducción de la síntesis de VLDL, ricas en triglicéridos, o también por un aumento de la degradación de las mismas. A su vez, la menor producción de VLDL implicaría la reducción de la conversión de estas lipoproteínas en LDL, lo que explicaría el efecto hipocolesterolemia.

Este tipo de ácidos grasos posee un efecto antitrombótico. De ahí la baja incidencia de dicha patología, presente en los esquimales, grandes consumidores de aceite de pescado, rico en n-3.

1.12.13.3. Ácidos grasos monoinsaturados.

Se les atribuye un papel protector en la aterosclerosis, a partir de la baja incidencia de cardiopatía coronaria en los países con dieta mediterránea, rica en ácidos grasos monoinsaturados, principalmente en ácido oleico (C18:1,n-9), en forma de aceite de oliva.

Su consumo no siempre produce una reducción de las concentraciones de colesterol total y LDL, como se observa en los poliinsaturados. Pero, no sólo no disminuyen las concentraciones de C-HDL, sino que pueden inducir el aumento de las mismas en el hombre.

Posiblemente, los ácidos grasos monoinsaturados intervendrían en el metabolismo

del colesterol, modificando la capacidad de las HDL para facilitar la salida del colesterol celular. Dicha salida podría verse favorecida por la mayor fluidez de las HDL obtenidas después de dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva).

También se ha sugerido que la ingesta de este tipo de ácidos grasos podría comportar una menor síntesis de las LDL y un mayor catabolismo de dichas lipoproteínas, debido al aumento de la actividad del receptor de las LDL.

1.12.13.4. Proporción de carbohidratos

La principal modificación que las dietas ricas en carbohidratos, por encima del 50-55% de aporte calórico en forma de carbohidrato, producen en los lípidos plasmáticos, es un aumento de las concentraciones de triglicéridos y de VLDL.

Ello se debería a que la ingesta de carbohidratos produce un aumento de la secreción de insulina y, al mismo tiempo, proporciona al hígado grandes cantidades de glucosa. La glucosa hepática, además de ser almacenada en forma de glucógeno, puede pasar a formar lípidos, ya que en presencia de insulina parte de la glucosa en exceso será convertida en ácidos grasos. Al aumentar el contenido de ácidos grasos en el hepatocito éstos tienden a ser esterificados formando triglicéridos siempre que las concentraciones de insulina sean suficientemente elevadas.

Como una ingesta rica en carbohidratos producirá una situación de hiperinsulinismo transitorio, existen ya las condiciones hormonales que, junto con un aporte de sustratos abundante (glucosa y ácidos grasos) conducen a un aumento de la síntesis de triglicéridos en el hígado y de su exportación en forma de VLDL.

Aunque este efecto se observa tanto con los glúcidos simples como con los

complejos, los hidratos de carbono de absorción rápida (mono y disacáridos) provocan una mayor secreción de insulina y por ello es probable que tiendan especialmente a favorecer dicha síntesis.

1.12.13.5. Aporte calórico

Un aporte excesivo calórico provoca obesidad y en esta situación se han descrito dislipemias con mayor frecuencia que en los individuos con normopeso.

Las dietas hipercalóricas provocan hiperinsulinemia, trastorno que suele acompañar a la obesidad y que va ligado a la hipertrigliceridemia.

No es fácil evaluar si son las calorías por sí mismas o el tipo de alimentos ingeridos en una dieta hipercalórica lo que provocaría un aumento de la síntesis y transporte de triglicéridos o colesterol. Es frecuente en las dietas hipercalóricas encontrar una distribución irregular de los distintos nutrientes, especialmente un predominio de grasas saturadas o monoinsaturadas y de hidratos de carbono refinados. Unas y otros alteran la síntesis y las concentraciones plasmáticas de las distintas lipoproteínas, habiéndose descrito en la obesidad un aumento de la síntesis y concentraciones plasmáticas de triglicéridos, disminución del catabolismo de las VLDL, aumento de los valores de colesterol LDL y descenso de HDL. Por otra parte las dietas muy bajas en calorías disminuyen las concentraciones sanguíneas de colesterol y triglicéridos.

1.12.13.6. Fibras vegetales

INTRODUCCION

La fibra contenida en los alimentos de origen vegetal, fibra dietética, está formada por sustancias no digestibles que contienen dichos alimentos, entre las que se encuentran las pectinas, el guar y la lignina. Se ha descrito que las dietas ricas en fibra tienen un efecto hipocolesterolemizante disminuyendo las concentraciones de colesterol total y C-LDL, sin que produzcan variaciones significativas en el colesterol HDL ni en los triglicéridos.

Los vegetales con altos contenidos en gomas y pectinas y las legumbres, sí poseen efecto hipocolesterolemizante, pero los ricos en celulosa tienen poco efecto. Los mecanismos por los que se consigue disminuir el colesterol LDL no están claros :

a) La fibra favorece la excreción de ácidos biliares, uniéndose a los mismos y facilitando su eliminación por las heces, con lo cual debe aumentar la síntesis de éstos a partir del colesterol hepático. Ello hace posible que quede menos colesterol disponible para la síntesis de lipoproteínas.

b) La fibra soluble puede fermentar en el colon, produciendo una serie de ácidos grasos de cadena corta, como acetato, propionato y butirato, que son casi completamente absorbidos, quedando el propionato y butirato retenidos en el hígado y el acetato pasa a ser metabolizado en los tejidos periféricos. Concentraciones relativamente bajas de propionato inhiben la incorporación de acetato en la síntesis de colesterol tanto in vivo como in vitro.

c) La dieta rica en fibra conlleva un mayor aporte de ácidos grasos poliinsaturados y proteínas vegetales, factores que contribuirán a la reducción de colesterol.

En las fracciones de cereales ricas en fibras como salvados, germen de trigo, y

harina integral existirían proteínas inhibidoras de la lipasa pancreática, enzima clave en la digestión de los triglicéridos en el intestino.

1.12.13.7. Proteínas

Las proteínas de origen animal favorecerían el aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol y las de origen vegetal favorecerían su disminución.

Las proteínas animales raramente se presentan libres en los alimentos, sino que están combinadas con las grasas que suelen ser de predominio saturado. Sin embargo, la proteína de origen vegetal suele ir acompañada de carbohidratos o de pequeñas proporciones de ácidos grasos insaturados, con lo que es difícil desligar el efecto de la proteína propiamente dicha del de los elementos acompañantes.

De todas formas se ha sugerido que el contenido de aminoácidos de una proteína y en concreto la relación entre la lisina y la arginina podría ser un elemento regulador importante.

1.12.13.8. Alcohol

El consumo de alcohol desencadena efectos diferentes en el metabolismo lipídico y lipoproteico, en función de la dosis ingerida y de la presencia o no de enfermedad hepática asociada. El etanol, a nivel hepático y a dosis crecientes y continuas, favorece la síntesis de triglicéridos y estimula, así, la producción de VLDL. A su vez, se observa una disminución del catabolismo de las VLDL.

En algunos individuos se observa no una hipertrigliceridemia moderada, sino cifras que rondan los 1000-5000 mg/dl, sin que se conozcan las razones de esta respuesta exagerada. Asimismo, se asocia con una elevación de las concentraciones de HDL, tanto

el consumo crónico como el agudo de alcohol.

El patrón lipoproteico típico de los individuos bebedores sin hepatopatía es una discreta elevación de VLDL y HDL junto a unas LDL relativamente bajas.

El principal responsable de las alteraciones lipoproteicas en respuesta aguda a la ingesta alcohólica parece ser la inhibición de la lipasa hepática, que se traduce en una disminución del catabolismo de las VLDL.

La ingesta crónica de alcohol, produciría cambios en la actividad mitocondrial del hepatocito, causante del aumento de síntesis de triglicéridos, de su acúmulo y excreción en forma de VLDL.

Cuando el etanol es oxidado, los hidrogeniones generados son transferidos a las mitocondrias, suplantando al ciclo del ácido cítrico como fuente de los mismos. Como consecuencia se deprime la actividad del ácido cítrico. Así, la mitocondria utilizará los equivalentes hidrógeno procedentes de la oxidación del etanol en lugar de los que provienen de la oxidación, a través del ácido cítrico, de los ácidos grasos. En consecuencia disminuirá la importancia de los ácidos grasos como principal fuente de energía para el hígado, y aumentará su esterificación con alfa glicero fosfato en el citoplasma de la célula hepática originando triglicéridos. Todo ello a la larga puede ser el principal causante de hígado graso del alcohólico.

El efecto del alcohol sobre la lipoproteínas es transitorio. Existen trabajos que apoyan la hipótesis de que beber alcohol reduce el riesgo de padecer enfermedad coronaria debido al aumento que experimentan las HDL. Pero el alcohol no ejerce el mismo efecto sobre las distintas subfracciones de HDL.

En los alcohólicos crónicos se elevaría la fracción HDL2, mientras que en los bebedores moderados el efecto es más evidente en las HDL3. La dosis mínima de alcohol que produce modificaciones en los niveles de HDL total es de 30-40 g/día; pero la dosis necesaria para producir elevaciones de HDL2 es de 70-80 g/día. Con dosis menores la elevación de la HDL total sería debida a aumentos de la subfracción de HDL3. Esto se debería a las diferentes vías metabólicas y reguladoras de dichas subfracciones.

Las HDL2 se derivan de las VLDL y quilomicrones al menos parcialmente, durante la hidrólisis a la que les somete la lipoproteinlipasa. Como el consumo crónico de cantidades elevadas de alcohol (75g/día) se acompaña de un aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa, eso explicaría la elevación de las HDL2 por el aumento de actividad de dicho enzima inducido por el alcohol.

Respecto a la HDL3, no está tan claro. Pudiera ser que el alcohol en su papel inductor microsomal en el hepatocito potencia la producción hepática de HDL nacientes, las cuales serían transformadas en el plasma en HDL3. Pero no está claro por qué a dosis bajas, predomina este último mecanismo, mientras que a dosis elevadas se evidencia el efecto sobre la lipoproteinlipasa (214 -231).

II. HIPOTESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

1) ¿ La anormalidad en las variables dependientes se asocia a factores ambientales (alimentación, hábitos), características personales y situación socioeconómica de la población escolar?.

2) ¿ Cuales y en qué cuantía son las interrelaciones entre variables dependientes?

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1) Obtención de los valores medios de las diferentes variables consideradas como factores predictivos de aterosclerosis: **Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica, Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol VLDL, Triglicéridos, Glucosa, Acido Urico, Lipoproteína (a), Apoproteína A, Apoproteína B**, analizando su interdependencia en una población escolar de un medio urbano (zona Norte de Madrid), a través de un estudio transversal, realizado en 9367 escolares, sanos, de ambos sexos, 5049 varones y 4318 mujeres con edades que oscilan entre 2 y 20 años y en periodo de tiempo comprendido entre 1986-1992.

OBJETIVO ESPECIFICO

1) Análisis de los diferentes valores obtenidos en las variables estudiadas en función de las circunstancias de edad, sexo, talla, condición social y hábitos y estilo de vida.

Ello nos permite analizar la relación de dichas variables con las medidas de crecimiento y maduración, factores hormonales, hábito tabáquico y status social.

2) Análisis de las variables estudiadas en relación con los antecedentes familiares:

Estudios de agregación familiar y genéticos indican que existe una mayor probabilidad de padecer cardiopatía coronaria en los niños cuyas familias tienen una elevada prevalencia de factores de riesgo como hiperlipidemia, diabetes, hipertensión arterial, disminución de HDL, obesidad, historia familiar de enfermedad coronaria.

Y así, los familiares con un pariente afectado de enfermedad coronaria, tienen un riesgo relativo de 1,4 a 4 veces el de la población general y de 3 a 6 veces si son 2 ó más

OBJETIVOS

los parientes afectados de enfermedad coronaria (275).

Analizar la influencia que sobre los valores de colesterol total de los escolares puedan ejercer:

- La Hipertensión arterial
- Diabetes
- Obesidad
- Infarto de Miocardio
- Hiperlipidemia
- Tabaquismo

de los familiares, así como la relación entre la tensión arterial de los escolares y la hipertensión arterial familiar.

3) Análisis de las interrelaciones entre las variables estudiadas.

Valoramos la interrelación existente entre las variables mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson y la asociación entre dichas variables mediante la razón ODDS RATIO equivalente al riesgo relativo en estudio de casos y controles.

El índice numérico empleado para indicar el grado de correspondencia entre dos conjuntos de medidas emparejadas, en este caso dos variables dependientes, es el **coeficiente de correlación**, coeficiente adimensional, representado por la letra "r", basado en una fórmula ideada por Karl Pearson. El valor de dicho coeficiente varía de -1 a +1.

En el caso de que sea cero, indica que no existe asociación alguna entre las variables. Un valor próximo a la unidad expresa una fuerte relación lineal entre dos variables de modo que al aumentar o disminuir una de ellas los valores de la otra aumentan o

disminuyen proporcionalmente al cambio experimentado en la primera.

Cuando los valores del coeficiente de correlación son negativos significa que los incrementos de una de las variables se traducen en disminución en la otra variable y viceversa.

Para medir la magnitud de asociación entre las variables nos valemos del Odds Ratio, a través del cual obtenemos una estimación del riesgo relativo.

Para un índice de confianza del 95% tiene un límite superior y otro inferior que deberá ser superior a la unidad si expresa causalidad, y menor de la unidad si lo que expresa es protección ó prevención.

4) Análisis multivariante por regresión logística de las variables estudiadas teniendo como variable dependiente Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica y Colesterol.

IV. SUJETOS Y METODOS

SUJETOS Y METODOS

A) Población

Total de escolares de ambos sexos, y edades comprendidas entre 2 - 20 años procedentes de Centros Públicos, elegidos al azar, de la zona Norte de Madrid.

El estudio se realizó con la autorización, por escrito, de cada uno de los Centros que fueron elegidos.

Asimismo, se requirió la autorización por escrito de los padres de los escolares, previa explicación de la inocuidad de las diferentes exploraciones.

B) Metodología

1) Recogida de datos:

Se cumplimentó una ficha que a continuación exponemos mediante la correspondiente encuesta de los escolares.

En el cuestionario se completaban los siguientes datos:

Nombre del Colegio - clase - edad - sexo - Tipo de Lactancia - Apellidos - Nombre Domicilio - teléfono - C.P. - Profesión de los padres - Titulación de los padres - Antecedentes Familiares de Hipertensión arterial, Hiperlipidemia, Tabaquismo, Infarto de Miocardio, Obesidad y Diabetes - Peso - Talla - Grasa subescapular - Consumo de tabaco - Consumo de bebidas alcohólicas - Presión arterial sistólica y diastólica - Glucosa - Colesterol total - Colesterol HDL, LDL, VLDL, Lp(a) - Triglicéridos - Acido Urico - Dieta.

2) Examen Físico

Somatometría

Las mediciones antropométricas, talla y peso se realizaron con el escolar descalzo y provisto sólo de la ropa interior en una báscula marca "Seca" con tallímetro incorporado con precisión $\pm 100\text{g}$.

Valoramos el Índice de Masa Ponderal (BMI) o Índice de Quetelet (IQ): Peso en Kg/talla² en metros.

Medida de la Presión arterial

Se prestó especial atención a las condiciones ambientales, equipo apropiado, y a las técnicas correctas. Se procuró situar al escolar en una habitación con un ambiente tranquilo, temperatura agradable, y sin que el brazo sobre el que se realizó la medición estuviera constreñido por la ropa u otro material.

Nos aseguramos de que no hubiera realizado ningún ejercicio físico vigoroso, no hubiera estado expuesto al frío ni fumado durante, al menos, media hora antes de la medición de la presión arterial. La vejiga urinaria, vacía.

La medida se realizó en posición de sentado por el método auscultatorio en el pliegue del codo derecho usando fonendoscopio y esfigmomanómetro de mercurio. Se seleccionó el brazalete en base a la circunferencia del brazo del escolar de forma que ocupara aproximadamente los dos tercios de su brazo y abarcando la bolsa hinchable todo el perímetro del brazo. El borde inferior del manguito, donde están conectados los tubos, se situaron aproximadamente a unos dos centímetros de la flexura del codo dejando libre la fosita cubital.

Para la presión sistólica consideramos la percepción del primer ruido arterial después de haber hinchado el manguito 20-30 mm de Hg por encima de la presión necesaria para hacer desaparecer el pulso radial.

Para la presión diastólica tomamos como referencia el quinto ruido de Korotkoff.

Para la cuantificación de la presión arterial establecimos tres cortes, agrupando los valores de acuerdo con los percentiles 25, 50 y 75 de nuestros propios escolares analizados (tabla 1).

3) Métodos analíticos

Extracción de sangre

Se exigió un ayuno previo a la extracción de 12-14 horas.

No se realizó ninguna extracción con patología intercurrente.

Para las determinaciones analíticas, se realizaron extracciones de 5 ml de sangre venosa antecubital, con el escolar sentado, evitando la venostasis, ya que ésta aumenta la presión intravascular distal a la misma e induce el paso de agua desde el compartimento vascular al extravascular. Se dejó coagular la sangre a temperatura ambiente, siendo posteriormente centrifugada a 2800 revoluciones por minuto para separar el suero. El suero obtenido se guardó en tubos de plástico desechables. En el caso de que no se pudieran realizar las determinaciones en el mismo día, se conservaron a 4° C hasta el día siguiente.

Determinaciones bioquímicas

LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS:

*** Colesterol total (CT)**

Para la determinación del CT se empleó una técnica enzimática acoplada con

colesterol, esterasa-oxidasa-peroxidasa, colorimétrica a punto final (CHOD-PAP, de Boehringer-Mannheim División Diagnóstico, con referencia N°237574).

El principio o fundamento de la técnica consiste en que el colesterol y sus ésteres se liberan de las lipoproteínas mediante detergentes. El colesterol-esterasa hidroliza los ésteres produciendo ácidos grasos y colesterol. El colesterol, en presencia de colesterol-oxidasa y oxígeno se oxida a colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno. El peróxido de oxígeno en presencia de peroxidasa se asocia a las moléculas de 4-aminoantipirina y fenol dando lugar a un cromógeno de quinoneimina que presenta un máximo de absorbancia de 500 nm, siendo la intensidad del color producido directamente proporcional al contenido de colesterol de la muestra.

Como solución estándar se utilizó un suero humano previamente valorado, Precilip- Boehringer Mannheim.

*** HDL-C**

La adición de ácido fosfotúngstico y iones de magnesio a la muestra provoca la precipitación de los Quilomicrones, VLDL-C y LDL-C. El sobrenadante de la centrifugación contiene las HDL, cuya concentración de colesterol es determinada enzimáticamente con la misma metodología que la ya citada para el CT.

*** VLDL-C**

Cuando no hay quilomicronemia en una muestra sérica, y esto es lo normal después de un ayuno de 12-14 horas, la concentración de Triglicéridos (TG) depende casi en exclusiva del contenido en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas transportan los TG y el colesterol en una proporción en peso de 5 a 1 (mg/dl). De esta forma, los TG/5 vienen a representar el valor de las VLDL.

*** LDL-C**

El colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), lo hallamos por la formula de Friedewald-Fredickson:

$$\text{LDLC} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{HDLC}).$$

Esta ecuación es válida siempre que no exista quilomicronemia y cuando los TG sean inferiores a 500 mg/dl.

*** TRIGLICERIDOS (TG)**

Usamos métodos enzimáticos colorimétricos (GPO-PAP de Boehringer Mannheim).

El fundamento se basa en la hidrólisis enzimática de los TG por medio de una combinación especial de lipasa, con producción de glicerol y ácido grasos. Posteriormente, se determina enzimáticamente el glicerol formado (reacción colorimétrica).

*** APOPROTEINAS A Y B**

Se determinaron por inmunonefelometría.

*** LIPOPROTEINA (a)**

Se determinó por enzimoimmunoanálisis (ELISA).

*** GLUCOSA**

Se determinó mediante técnica enzimática acoplada con glucosa-oxidasa-peroxidasa, colorimétrica a punto final.

La concentración del compuesto rojo final que absorbe a 546 nm, es proporcional a la de glucosa.

*** ACIDO URICO**

Empleamos una técnica enzimática acoplada con uricasa-peroxidasa, colorimétrica a punto final. La quinoemia final producida es directamente proporcional a la concentración del ácido úrico.

Puntos de corte de las diferentes variables:

Variables	Percentiles		
	25	50	75
PAS	100	110	120
PAD	55	60	60
CT	148	167	189
LDL-C	98,6	118,2	139,2
HDL-C	46	54	63
TG	50	70	91
VLDL	10	14	18,6
GL	72	79	86
Lp(a)	5	14	27
APO A	131	146	163
APO B	72	83	94
AU	2,3	2,9	3,7
IQ	16,38	18,45	20,9

tabla 1

PAS = presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica; CT=colesterol;LDL=colesterol LDL; HDL=colesterol HDL; TG=triglicéridos; VLDL=colesterol VLDL; GL=glucosa; LP(a)=lipoproteína a; APOA= apoproteína A; APOB= apoproteína B ; Au= ácido úrico; IQ =índice de Quetelet.

C) SECUENCIAS DEL ESTUDIO

1) Exploración y valoración mediante autoanalizador en cada Centro de las muestras de los escolares cuyos colegios fueron elegidos al azar.

2) A la vista de los resultados, se profundizó el estudio, en el Instituto de Salud Carlos III, de aquéllos a quienes encontramos desviaciones de la normalidad, o presentaban antecedentes familiares de riesgo.

3) Confirmamos posteriormente las circunstancias de riesgo, mediante entrevista personal a los padres, sobre antecedentes, alimentación y estilo de vida.

4) En los padres de los escolares que se desviaron de la normalidad, valoramos los parámetros lipídicos y hemodinámicos.

D) PERIODO DE TIEMPO ESTUDIADO

El análisis se refiere a los datos de los escolares recogidos a partir del año 1986 y hasta 1992, ya que la doctoranda ha estado al frente del correspondiente equipo de exploración cuyos integrantes y sistemática de trabajo han permanecido sin cambios en este periodo.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACION CLINICA
Y MEDICINA PREVENTIVA
SERVICIO DE CARDIOLOGIA PREVENTIVA
MADRID

REVISION ANTERIOR: SI ☐ NO ☐ CAMPAÑA: _____

COLEGIO: _____ CLASE: _____

EDAD: _____ SEXO: MASC. ☐ FEMEN. ☐

LACTANCIA: A. ☐ N. ☐

1.º APELLIDO _____ 2.º APELLIDO _____ NOMBRE _____

DOMICILIO: _____ TELEF.: _____ C. P.: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Profesión padre: _____ Profesión madre: _____

	H. Arterial	Hiperlipemia	Tabaco	Infarto angina pecho	Obesidad	Diabetes	Convive con el alumno
	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PADRE:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MADRE:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HERMANOS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABUELOS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIOS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRIMOS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mod. 127

DATOS PERSONALES

PESO				
TALLA				
GRUPO SANGUINEO				
CONSUMO TABACO				
P. ARTERIAL				
GLUCOSA				
COLESTEROL TOTAL				
C - H D L				
C - L D L				
C - U L D L				
APO - A				
APO - B				
Lp (a)				
TRIGLICERIDOS				
ACIDO URICO				
AUSCULTACION				
E. C. G.				
E C O				

V. RESULTADOS

RESULTADOS.-

En cada una de las variables valoramos la **frecuencia, media con desviación estandar y percentiles 25 - 50 - 75.**

Fueron estratificados por sexos y grupos de edad según la siguiente distribución:

Grupo 1º..... 2 - 5 años de edad

Grupo 2º..... 6 - 9 " "

Grupo 3º..... 10 - 12 " "

Grupo 4º..... 13 - 15 " "

Grupo 5º..... 16 - 20 " "

Previamente distribuimos los valores de los parámetros en intervalos de clase de menor a mayor para obtener la frecuencia de clase absoluta, porcentajes y frecuencia acumulativa.

1) PRESION ARTERIAL SISTOLICA

Se realizó el estudio en 9043 escolares, 4971 varones (54.9%) Y 4072 mujeres (45.02%).

VALORES MEDIOS DE PAS POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

EDAD	VARONES					MUJERES				
	FRECUEN CIA (casos)	MEDIA ± DE (mm de Hg)	PERCENTILES 25 50 75			FRECUEN CIA (casos)	MEDIA ± DE (mm de Hg)	PERCENTILES 25 50 75		
2-5	493	98,7 ± 7,3	95	100	100	489	98,0 ± 8,1	90	100	100
6-9	1335	103,8 ± 9,5	100	100	110	1070	103,2 ± 9,4	100	100	110
10-12	1339	110,8 ± 10,6	100	110	120	1026	110,0 ± 10,6	100	110	120
13-15	1064	116,7 ± 12,5	110	120	120	842	114,5 ± 11,5	110	115	120
16-20	740	121,4 ± 12,9	110	120	130	645	115,1 ± 11,8	110	115	120
2 - 20	4971	110,5 ± 13,0	100	110	120	4072	108,5 ± 12,0	100	110	120

Tabla 2

PRESION ARTERIAL SISTOLICA

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mm de Hg)	PERCENTILES 25 50 75		
2-5	982	98,3 \pm 7,7	90	100	100
6-9	2405	103,5 \pm 9,5	100	100	110
10-12	2365	110,4 \pm 10,6	100	110	120
13-15	1906	115,7 \pm 12,1	110	115	120
16-20	1385	118,5 \pm 12,8	110	120	125
2-20	9043	109,6 \pm 12,6	100	100	120

Tabla 3

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y
FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE PAS EN AMBOS SEXOS**

AMBOS SEXOS			
Valor de la P A S expresado en mm de Hg	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa%
55 - 85	50	0,6	0,6
86 - 95	1022	11,3	11,9
96 - 105	2848	31,5	43,3
106 - 115	2327	25,7	69,1
116 - 125	1983	21,9	91,0
126 - 145	740	8,2	99,2
146 - 180	73	0,8	100,0
Total	9043	100,0	

Tabla 4

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y
FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE PAS EN V A R O N E S**

Valor de la P A S expresado en mm de Hg	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
55 - 85	26	0,5	0,5
86 - 95	522	10,5	11,0
96 - 105	1484	29,9	40,9
106 - 115	1277	25,7	66,6
116 - 125	1127	22,7	89,2
126 - 145	482	9,7	98,9
146 - 180	53	1,1	100,0
Total	4971	100,0	

Tabla 5

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y
FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE PAS EN MUJERES**

Valor de la P A S expresado en mm de Hg	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
55 - 85	24	0,6	0,6
86 - 95	500	12,3	12,9
96 - 105	1364	33,5	46,4
106 - 115	1050	25,8	72,2
116 - 125	856	21,0	93,2
126 - 145	258	6,3	99,5
146 - 180	20	0,5	100,0
Total	4072	100,0	

Tabla 6

Los valores medios obtenidos oscilan entre $98 \pm 8,1$ y $121,4 \pm 12,9$ mm Hg. Su valor aumenta progresivamente con la edad, sin diferencias significativas respecto al sexo, aunque ligeramente superiores en los varones.

El porcentaje de escolares que superan la cifra de 130 mm Hg es de 3,8% (4,8% varones y 2,4% mujeres).

2) PRESION ARTERIAL DIASTOLICA:

Se estudian 9043 escolares, 4971 varones (54,97%) y 4072 mujeres (45,02%)

VALORES DE PAD POR EDADES Y SEXO

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUEN CIA (casos)	MEDIA \pm DE (mm de Hg)	PERCENTILES 25 50 75			FRECUEN CIA (casos)	MEDIA \pm DE (mm de Hg)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	493	$56,4 \pm 4,8$	55	55	60	489	$57,0 \pm 5,7$	55	60	60
6 - 9	1335	$57,7 \pm 6,3$	55	60	60	1070	$57,4 \pm 5,4$	55	60	60
10 - 12	1339	$59,6 \pm 6,5$	55	60	60	1026	$59,8 \pm 6,3$	55	60	60
13 - 15	1064	$62,0 \pm 7,3$	60	60	65	842	$61,9 \pm 7,0$	60	60	65
16 - 20	740	$65,1 \pm 8,8$	60	60	70	645	$62,7 \pm 7,9$	60	60	70
2 - 20	4971	$60,05 \pm 7,3$	55	60	60	4072	$59,7 \pm 6,8$	55	60	60

Tabla 7

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

EDAD (años)	A M B O S S E X O S				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA ± DE (mm de Hg)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	982	56,7 ± 5,3	55	60	60
6 - 9	2405	57,5 ± 5,9	55	60	60
10 - 12	2365	59,7 ± 6,4	55	60	60
13 - 15	1906	62,0 ± 7,2	60	60	65
16 - 20	1385	64,8 ± 8,4	60	60	70
2 - 20	9043	59,9 ± 7,1	55	60	60

Tabla 8

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE
Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE PAD EN A M B O S S E X O S**

Valor de la P A D expresado en mm de Hg	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
30 - 45	138	1,5	1,5
46 - 55	2507	27,7	29,2
56 - 65	5204	57,5	86,8
66 - 80	1116	12,3	99,1
81 - 111	78	0,9	100,0
Total	9043	100,0	

Tabla 9

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE
Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE PAD EN VARONES**

Valor de la PAD expresado en mm de Hg	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
30 - 45	86	1,7	1,7
46 - 55	1361	27,4	29,1
56 - 65	2812	56,6	85,7
66 - 80	663	13,3	99,0
81 - 111	49	1,0	100,0
Total	4971	100,0	

Tabla 10

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE
Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE PAD EN MUJERES**

Valor de la PAD expresado en mm de Hg	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
30 - 45	52	1,3	1,3
46 - 55	1146	28,1	29,4
56 - 65	2392	58,7	88,2
66 - 80	453	11,1	99,3
81 - 111	29	0,7	100,0
Total	4072	100,0	

Tabla 11

La PAD, al igual que las PAS, también aumenta con la edad, desde $56,4 \pm 4,8$ a $65,1 \pm 8,8$ mm Hg, no observándose grandes diferencias entre los varones y mujeres.

El porcentaje de escolares que superan los 90 mm Hg tan sólo representan el 0,2% en cada uno de los dos sexos.

RESULTADOS

3) COLESTEROL TOTAL :

Se analizaron 8707 escolares de los cuales 4769 (54,8%) son varones y 3938 (45,2%) son mujeres.

NIVELES DE COLESTEROL TOTAL POR EDADES Y SEXO

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUE CIA (casos)	MEDIA \pm DE mg/dl	PERCENTILES 25 50 75			FRECUE CIA (casos)	MEDIA \pm DE mg/dl	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	485	161,3 \pm 28,0	143	159	177	483	168,5 \pm 32,8	146	165	183
6 - 10	1285	170,1 \pm 32,2	147	168	189	1040	171,7 \pm 32,6	149	169	192
10 - 12	1302	173,2 \pm 34,8	149	169	194	1010	172,7 \pm 32,1	150	170	190
13 - 15	1002	168,0 \pm 35,3	144	163	186	804	170,6 \pm 34,1	147	167	189
16 - 20	695	166,4 \pm 30,4	145	163	183	601	176,3 \pm 34,3	153	174	195
2 - 20	4769	169,1 \pm 33,1	146	166	188	3938	172,0 \pm 33,1	149	169	190

Tabla 12

TASAS DE COLESTEROL TOTAL PLASMATICO POR EDADES

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	968	164,9 \pm 30,7	145	162	180
6 - 9	2325	170,8 \pm 32,4	148	168	190
10 - 12	2312	173,0 \pm 33,6	150	170	192
13 - 15	1806	169,2 \pm 34,8	145	165	187
16 - 20	1296	171,0 \pm 32,6	149	167	190
2 - 20	8707	170,4 \pm 33,1	147	167	189

Tabla 13

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE COLESTEROL TOTAL EN AMBOS SEXOS

Niveles de CT expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
67 - 120	395	4,5	4,5
121 - 140	1117	12,8	17,4
141 - 160	2099	24,1	41,5
161 - 180	2216	25,5	66,9
181 - 200	1463	16,8	83,7
201 - 220	781	9,0	92,7
221 - 240	366	4,2	96,9
241 - 260	166	1,9	98,8
261 - 383	104	1,2	100,0
Total	8707	100,0	

Tabla 14

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE COLESTEROL TOTAL EN VARONES

Niveles de CT expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
67 - 120	229	4,8	4,8
121 - 140	679	14,2	19,0
141 - 160	1162	24,4	43,4
161 - 180	1210	25,4	68,8
181 - 200	729	15,3	84,1
201 - 220	422	8,8	92,9
221 - 240	193	4,0	97,0
241 - 260	85	1,8	98,7
261 - 383	60	1,3	100,0
Total	4769	100,0	

Tabla 15

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE COLESTEROL TOTAL EN MUJERES

Niveles de C.T. expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
67 - 120	166	4,2	4,2
121 - 140	438	11,1	15,3
141 - 160	937	23,8	39,1
161 - 180	1006	25,5	64,7
181 - 200	734	18,6	83,3
201 - 220	359	9,1	92,4
221 - 240	173	4,4	96,8
241 - 260	81	2,1	98,9
261 - 383	44	1,1	100,0
Total	3938	100,0	

Tabla 16

La media de CT oscila entre $161,3 \pm 28,0$ mg/dl y $176,3 \pm 34,3$ (Tabla 12).

El colesterol plasmático total aumenta progresivamente con la edad excepto en el período comprendido entre los 13 y 15 años de edad en que desciende en ambos sexos, volviendo a elevarse en las mujeres entre 16 y 20 años y permaneciendo más bajo en los varones.

Es más elevado en las niñas, salvo el periodo comprendido entre los 10 y 12 años que tiende a ser ligeramente inferior con respecto al sexo masculino.

Entre los 6 y 10 años de edad experimentan los varones un apreciable aumento en comparación con los niños de 2 a 5 años de edad.

Considerando como cifra ideal 110 mg/dl, cifra factible 140 mg/dl y cifra media actual aceptable 160 mg/dl, nuestros escolares se alejan de todos estos patrones.

El porcentaje de escolares que superan los valores de 200 mg/dl es de 16,3% (14,1% los varones y 16,7% las mujeres).

Si consideramos la cifra de 180 mg/dl, un 33,1% de escolares superan esta cifra, correspondiendo a los varones un 29,4% y a las mujeres un 35,3%.

4) COLESTEROL DE ALTA DENSIDAD (C-HDL):

Se analizan 2370 escolares, 1296 (54,6%) varones y 1074 (45,3%) mujeres.

NIVELES DE C-HDL, POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	48	53,6 \pm 12,4	44	56	62	64	54,7 \pm 14,3	43	52	65
6 - 9	301	58,6 \pm 14,8	48	57	67	284	55,9 \pm 13,2	48	55	64
10 - 12	391	59,4 \pm 16,0	48	58	68	297	55,7 \pm 13,1	47	54	64
13 - 15	340	52,7 \pm 13,2	44	52	60	248	53,1 \pm 13,2	44	51	60
16 - 20	216	50,7 \pm 12,6	42	49	58	181	56,2 \pm 15,2	48	55	62
2 - 20	1296	55,8 \pm 14,8	45	55	64	1074	55,2 \pm 13,6	46	54	

Tabla 17

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	112	54,3 \pm 13,5	43	54,5	63
6 - 9	585	57,3 \pm 14,1	48	55	65
10 - 12	688	57,8 \pm 14,9	47	56	66
13 - 15	588	52,9 \pm 13,2	44	52	60
16 - 20	397	53,2 \pm 14,1	44	52	60
2 - 20	2370	55,5 \pm 14,3	46	54	63

Tabla 18

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE C - HDL EN AMBOS SEXOS

Niveles de C-HDL expresados en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
20 - 35	129	5,4	5,4
36 - 45	451	19,0	24,5
46 - 60	1058	44,6	69,1
61 - 75	539	22,7	91,8
76 - 90	137	5,8	97,6
91 - 192	56	2,4	100,0
Total	2370	100,0	

Tabla 19

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE C - HDL EN VARONES

Niveles de C - HDL expresados en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
20 - 35	75	5,8	5,8
36 - 45	261	20,1	25,9
46 - 60	547	42,2	68,1
61 - 75	297	22,9	91,0
76 - 90	79	6,1	97,1
91 - 192	37	2,9	100,0
Total	1296	100,0%	

Tabla 20

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE C - HDL
EN MUJERES**

Niveles de C - HDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
20 - 35	54	5,0	5,0
36 - 45	190	17,7	22,7
46 - 60	511	47,6	70,3
61 - 75	242	22,5	92,8
76 - 90	58	5,4	98,2
91 - 192	19	1,8	100,0
Total	1074	100,0	

Tabla 21

En el C-HDL, valoramos positivamente su aumento, ya que es un factor protector. Oscilan sus medias entre $50,7 \pm 12,6$ y $59,4 \pm 16,0$ mg/dl.

Se aprecia en los varones un aumento progresivo de los 2 a los 12 años, experimentando un descenso entre 13 y 20 años de edad.

Las niñas presentan valores inferiores a los varones hasta la edad de 13 años, a partir de la cual aumenta con respecto al sexo masculino .

Considerando que el C-HDL debe ser un 30 % del C.T., en todos los grupos de edad supera este porcentaje excepto en varones de 16 a 20 años que representa un 28,16%.

El porcentaje de escolares con C-HDL < 36 mg/dl es de 5,4% (5,8% en los varones y 5,0% en las mujeres) siendo el porcentaje de escolares con C-HDL > 45 de 24,4% (25,9% los varones y 22,7% las mujeres)

**5) COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DE BAJA
DENSIDAD (C - LDL)**

Se analizan 2313 escolares, 1266 (54,73%) son varones y 1047 (45,26%) son mujeres.

NIVELES DE C - LDL POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75			25	50	75
2 - 5	47	$130,7 \pm 31,5$	112,2	131,6	148,6	64	$135,8 \pm 40,7$	108,2	133,9	151,9
6 - 9	291	$123,2 \pm 29,9$	103,4	122,6	142,0	271	$125,0 \pm 31,9$	105,8	125,4	142,2
10 - 12	375	$126,4 \pm 30,5$	105,4	125,4	144,4	290	$123,1 \pm 28,7$	103,8	122,2	140,4
13 - 15	338	$111,5 \pm 31,5$	92,8	110,6	131,2	244	$116,6 \pm 34,0$	94,9	115,5	133,7
16 - 20	215	$108,7 \pm 30,7$	87,2	105,6	127,2	178	$111,0 \pm 33,5$	89,4	109,0	131,0
2 - 20	1266	$118,9 \pm 31,6$	97,4	117,8	138,6	1047	$120,8 \pm 32,9$	100,2	119,6	140,0

RESULTADOS

Tabla 22

TASAS DE C-LDL EN AMBOS SEXOS

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (m/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75
2 - 5	111	133,6 \pm 37,0	108,8	132,2	148,6
6 - 9	562	124,1 \pm 30,6	105,2	124,3	142,2
10 - 12	665	125,0 \pm 29,8	104,8	124,2	143,0
13 - 15	582	113,6 \pm 32,6	93,4	112,4	132,2
16 - 20	393	109,8 \pm 32,0	88,4	108,2	129,8
2 - 20	2313	119,7 \pm 32,2	98,6	118,2	139,2

Tabla 23

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE C -LDL EN AMBOS SEXOS

Niveles de C - LDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
12,0 - 55	39	1,7	1,7
55,1 - 75	127	5,5	7,2
75,1 - 95	313	13,5	20,7
95,1 - 115	570	24,6	45,4
115,1 - 135	585	25,3	70,6
135,1 - 155	405	17,5	88,2
155,1 - 175	171	7,4	95,5
175,1 - 312	103	4,5	100,0
Total	2313	100,0	

Tabla 24

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES
DE C - LDL EN VARONES**

Niveles de C - LDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
12 - 55	21	1,7	1,7
55,1 - 75	76	6,0	7,6
75,1 - 95	182	14,4	22,0
95,1 - 115	304	24,0	46,1
115,1 - 135	328	25,9	72,0
135,1 - 155	202	16,0	87,9
155,1 - 175	101	8,0	95,9
175,1 - 312	52	100,0	100,0
Total	1266	100,0	

Tabla 25

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES
DE C - LDL EN MUJERES**

Niveles de C - LDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
12,0 - 55	18	1,7	1,7
55,1 - 75	51	4,9	6,6
75,1 - 95	131	12,5	19,1
95,1 - 115	266	25,4	44,5
115,1 - 135	257	24,5	69,1
135,1 - 155	203	19,4	88,4
155,1 - 175	70	6,7	95,1
175,1 - 312	51	4,9	100,0
Total	1047	100,0	

Tabla 26

Los valores de C - LDL son más bajos en varones, excepto en las edades comprendidas entre los 10 y 12 años. En ambos sexos presentan los valores más elevados entre 2-5 años. En varones desciende gradualmente excepto entre 10 y 12 años en que experimenta un ligerísimo aumento para llegar entre los 13 y 20 años a las cifras de 108,7 mg/dl. En mujeres, partiendo de valores ligeramente más elevados que los varones, desciende gradualmente hasta 111 mg/dl a la edad de 16-20 años.

Los valores medios oscilan entre $108 \pm 30,7$ y $135,8 \pm 40,7$ mg/dl. Un 29,4% de los

RESULTADOS

escolares presentan cifras superiores a 135 mg/dl (28,0% varones y 29,4% mujeres).

6) COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL)

Se analizan el VLDL-C de 3887 escolares, 2080 (53,5%) mujeres y 1807 (46,4%) varones.

NIVELES DE C - VLDL POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mm de Hg)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mm de Hg)	PERCENTILES		
			25	50	75			25	50	75
2 - 5	106	14,3 \pm 9,9	8,4	12,7	15,8	123	13,2 \pm 5,5	9,4	13,0	15,0
6 - 9	486	13,1 \pm 6,0	8,8	12,0	15,8	415	13,2 \pm 4,9	9	13,0	16,0
10 - 12	589	14,2 \pm 6,7	9,8	13,8	16,4	469	15,0 \pm 6,2	10,8	14,0	17,6
13 - 15	523	15,8 \pm 7,5	10,0	14,0	18,8	440	15,9 \pm 7,1	11,0	14,3	19,0
16 - 20	376	17,5 \pm 8,5	11,3	16,7	21,6	360	17,2 \pm 8,2	11,0	15,9	21,6

Tabla 27

TASAS DE C - VLDL POR EDADES

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75
2 - 5	229	13,7 \pm 7,9	9,0	12,8	15,4
6 - 9	901	13,1 \pm 5,5	9,0	12,6	15,8
10 - 12	1058	14,6 \pm 6,7	10,2	14,0	17,0
13 - 15	963	15,8 \pm 7,3	10,6	14,2	19,4
16 - 20	736	17,4 \pm 8,4	11,0	16,4	21,6

Tabla 28

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES
DE C - VLDL EN AMBOS SEXOS**

Niveles de C - VLDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
4,0 - 8	531	13,7	13,7
8,1 - 11	697	17,9	31,6
11,1 - 14	859	22,1	53,7
14,1 - 18	815	21,0	74,7
18,1 - 22	453	11,7	86,3
22,1 - 26	243	6,3	92,6
26,1 - 30	123	3,2	95,7
30,1 - 36	107	2,8	98,5
36,1 - 80	59	1,5	100,0
Total	3887	100,0	

Tabla 29

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE C- VLDL EN
VARONES**

Niveles de C- VLDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
4 - 8	313	15,0	15,0
8,1 - 11	373	17,9	33,0
11,1 - 14	450	21,6	54,6
14,1 - 18	421	20,2	74,9
18,1 - 22	232	11,2	86,0
22,1 - 26	132	6,3	92,4
26,1 - 30	65	3,1	95,5
30,1 - 36	63	3,0	98,5
36,1 - 80	31	1,5	100,0
Total	2080	100,0	

Tabla 30

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE C -VLDL EN MUJERES

Niveles de C -VLDL expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
4 - 8	218	12,1	12,1
8,1 - 11	324	17,9	30,0
11,1 - 14	409	22,6	52,6
14,1 - 18	394	21,8	74,4
18,1 - 22	221	12,2	86,7
22,1 - 26	111	6,1	92,8
26,1 - 30	58	3,2	96,0
30,1 - 36	44	2,4	98,5
36,1 - 80	28	1,5	100,0
Total	1807	100,0	

Tabla 31

El aumento de partículas remanentes de VLDL por exceso de producción o defecto de catabolismo, daría lugar a una mayor conversión de dichas partículas remanentes en partículas LDL, aumentando de este modo el colesterol sérico. El valor medio VLDL-C de nuestros escolares está entre $13,1 \pm 6,0$ y $17,5 \pm 8,5$ mg/dl (tabla 27).

En nuestros escolares observamos un aumento de C - VLDL con la edad. Tan sólo en el grupo de 6-9 años de edad desciende en los varones.

No se observan diferencias en los sexos. El porcentaje de VLDL-C con respecto al CT varía entre 8,12 y 9,92%, siendo el deseable 2-3%.

7) APOPROTEINA A (APO A):

Se valoran 1487 escolares, 811 (54,50%) varones y 676 (45,46%) mujeres.

VALORES DE APOPROTEINA A POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75			25	50	75
2 - 5	39	$155,7 \pm 24,4$	141	155	176	41	$141,2 \pm 21,0$	132	140	157
6 - 9	178	$155,5 \pm 21,4$	142	154	169	166	$148,8 \pm 20,8$	136	149	164
10 - 12	250	$156,1 \pm 25,7$	138	155	173	195	$148,6 \pm 21,9$	133	147	163
13 - 15	217	$138,1 \pm 22,9$	121	135	153	160	$138,7 \pm 17,2$	124	138	152
16 - 20	127	$139,5 \pm 20,4$	126	138	151	114	$148,2 \pm 22,3$	134	148	164
2 - 20	811	$148,5 \pm 24,7$	132	147	165	676	$145,8 \pm 20,8$	130	145	159,5

Tabla 32

VALORES DE APOPROTEINA A POR EDADES

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75
2 - 5	80	148,3 \pm 23,7	135	145	163
6 - 9	344	152,3 \pm 21,4	138	152	167
10 - 12	445	152,8 \pm 24,1	136	153	169
13 - 15	377	138,4 \pm 20,6	124	137	152
16 - 20	241	143,6 \pm 21,8	129	141	158
2 - 20	1487	147,3 \pm 23,0	131	146	163

*Tabla 33***FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE APOPROTEINA A EN AMBOS SEXOS**

Valores de apoproteína A expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
53 - 100	20	1,3	1,3
101 - 133	395	26,6	27,9
134 - 153	509	34,2	62,1
154 - 173	369	24,8	87,0
174 - 200	175	11,8	98,7
201 - 242	19	1,3	100,0
Total	1487	100,0	

Tabla 34

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y
FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE APOPROTEINA A EN VARONES**

Valores de Apoproteína A expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
53 - 100	13	1,6	1,6
101 - 133	209	25,8	27,4
134 - 153	262	32,3	59,7
154 - 173	197	24,3	84,0
174 - 200	115	14,2	98,2
201 - 242	15	1,8	100,0
Total	811	100,0	

Tabla 35

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y
FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES
CRECIENTES DE APOPROTEINA A EN MUJERES**

Valores de Apoproteína A expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
53 - 100	7	1,0	1,0
101 - 133	186	27,5	28,6
134 - 153	247	36,5	65,1
154 - 173	172	25,4	90,5
174 - 200	60	8,9	99,4
201 - 242	4	0,6	100,0
Total	676	100,0	

Tabla 36

La apoproteína A es el constituyente proteínico mayoritario de las lipoproteínas antiaterogénicas (HDL).

Las cifras de apo A halladas en nuestros escolares sobrepasan los 100 mg/dl, existiendo una buena correlación entre los valores del C - HDL y los de las apo A, más notorio en las niñas.

En el grupo 16-20 años de edad las mujeres experimentan un aumento de los valores de Apo A con respecto a los varones. Concuerda con la tendencia femenina de valores de HDL superiores al sexo masculino en esta edad.

8) APOPROTEINA B (APO B):

Se valoran 1485 escolares, 810 (54,54%) varones y 675 (45,45%) mujeres.

VALORES DE APOPROTEINA B POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mm de Hg)	PERCENTILES		
			25	50	75			25	50	75
2 - 5	39	86,6 \pm 18,1	76	85	97	41	94,5 \pm 20,1	82	95	106
6 - 9	177	82,2 \pm 13,9	73	81	91	166	86,9 \pm 17,7	75	86	97
10 - 12	250	85,1 \pm 19,0	72	83	95	194	86,3 \pm 18,6	74	85	95
13 - 15	217	80,9 \pm 18,1	68	80	91	160	82,3 \pm 19,1	71	80	92
16 - 20	127	81,6 \pm 18,8	68	80	92	114	80,4 \pm 19,4	67	79	92
2 - 20	810	82,9 \pm 17,7	71	81	92	675	85,0 \pm 19,0	72	84	95

Tabla 37

VALORES DE APOPROTEINA B POR EDADES

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75
2 - 5	80	90,6 \pm 19,4	77,5	89	100
6 - 9	343	84,5 \pm 16,0	73,0	84	94
10 - 12	444	85,6 \pm 18,8	72,0	84	95
13 - 15	377	81,5 \pm 18,5	70,0	80	92
16 - 20	241	81,0 \pm 19,1	68,0	80	92

Tabla 38

**FRECUCENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE
APOPROTEINA B EN AMBOS SEXOS**

Valores de apoproteína B expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
36 - 57	74	5,0	5,0
58 - 77	504	33,9	38,9
78 - 100	676	45,5	84,4
101 - 120	188	12,7	97,1
121 - 150	32	2,2	99,3
151 - 198	11	0,7	100,0
Total	1485	100,0	

Tabla 39**FRECUCENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE APOPROTEINA B
EN VARONES**

Valores de apoproteína B expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
36 - 57	40	4,9	4,9
58 - 77	299	36,9	41,9
78 - 100	361	44,6	86,4
101 - 120	89	11,0	97,4
121 - 150	15	1,9	99,3
151 - 198	6	0,7	100,0
Total	810	100,0	

Tabla 40

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE APOPROTEINA B
EN MUJERES**

Valores de Apoproteína B expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
36 - 57	34	5,0	5,0
58 - 77	205	30,4	35,4
78 - 100	315	46,7	82,1
101 - 120	99	14,7	96,7
121 - 150	17	2,5	99,3
151 - 198	5	0,7	100,0
Total	675	100,0	

Tabla 41

La Apo B es el mayor constituyente proteico de las lipoproteínas aterógenas LDL y secundariamente de las VLDL.

Los valores medios tanto en varones como en mujeres están por debajo de los 100 mg/dl. También aquí existe una buena correlación entre los valores de la apo B y las del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), como ocurría con las Apo A y el C-HDL.

9) LIPOPROTEINA Lp(a):

Se realizó el estudio en 195 escolares, 104 (53,3%) varones y 91 (46,66%) mujeres.

VALORES DE LIPOPROTEINA Lp(a) POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA ± DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75			FRECUENCIA (casos)	MEDIA ± DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	12	22,3 ± 20,4	7,5	14,0	35,0	7	17,2 ± 17,6	5,0	6,0	36
6 - 9	19	21,0 ± 22,1	7,0	14,0	27,0	16	23,1 ± 22,5	5,0	14,5	41
10 - 12	28	15,0 ± 11,8	5,5	11,5	24,0	31	26,3 ± 26,9	7,0	17,0	34
13 - 15	26	12,8 ± 10,0	4,0	12,5	19,0	26	24,6 ± 22,6	5,0	17,0	41
16 - 20	19	15,8 ± 19,4	3,0	10,0	23,0	11	15,0 ± 11,8	6,0	14,0	21
2 - 20	104	16,5 ± 16,4	5,0	13,0	23,0	91	23,2 ± 22,7	5,0	16,0	35

Tabla 42

RESULTADOS

VALORES DE LIPOPROTEINA Lp(a) POR EDADES. AMBOS SEXOS

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75
2 - 5	19	20,4 \pm 19,0	5	14,0	36
6 - 9	35	22,0 \pm 22,0	6	14,0	34
10 - 12	59	21,0 \pm 21,7	6	15,0	29
13 - 15	52	18,7 \pm 18,3	5	15,5	26
16 - 20	30	15,5 \pm 16,8	3	11,5	21
2 - 20	195	19,6 \pm 19,8	5	14,0	27

Tabla 43

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE LIPOPROTEINA Lp(a) EN AMBOS SEXOS

Valores de Lp(a) expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
1 - 16	108	55,4	55,4
17 - 30	45	23,1	78,5
31 - 60	32	16,4	94,9
61 - 94	10	5,1	100,0
Total	195	100,0	

Tabla 44

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE LIPOPROTEINA Lp(a) EN VARONES

Valores de Lp(a) expresado en mg/dl	Frecuencia ab- soluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
1 - 16	62	59,6	59,6
17 - 30	28	26,9	86,5
31 - 60	11	10,6	97,1
61 - 94	3	2,9	100,0
Total	104	100,0	

Tabla 45

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE
Lp(a) EN MUJERES**

Valores de Lp(a) expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
1 - 16	46	50,5	50,5
17 - 30	17	18,7	69,2
31 - 60	21	23,1	92,3
61 - 94	7	7,7	100,0
Total	91	100,0	

Tabla 46

La media oscila entre $12,8 \pm 10$ y $26,3 \pm 26,9$ mg/dl.

Son inferiores los valores de Lp(a) en varones excepto en la edad de 2 a 5 años.

En las niñas, las cifras oscilan entre 15,0 mg/dl para la edad de 16-20 años y 26,3 para la edad de 10-12 años.

Los varones presentan la cifra más baja (12,8 mg/dl) a los 13-15 años y la más alta (22,3 mg/dl) entre 2-5 años.

10) TRIGLICERIDOS:

Se analizan 3887 escolares, 2080 (53,51%) varones y 1807 (46,48%) mujeres.

VALORES DE TRIGLICERIDOS POR EDADES Y SEXOS

EDAD (años)	VARONES						MUJERES					
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)
			25	50	75			25	50	75		
2 - 5	106	$1,9 \pm 49,8$	42	63	79	123	$66,1 \pm 27,9$	47	65	75		
6 - 9	486	$65,6 \pm 30,3$	44	60	79	415	$66,2 \pm 24,5$	46	65	80		
10 - 12	589	$71,4 \pm 33,8$	49	69	82	469	$75,3 \pm 33,1$	54	70	88		
13 - 1	523	$79,1 \pm 37,8$	50	70	99	440	$79,5 \pm 35,7$	55	71	95		
16 - 20	376	$87,8 \pm 42,9$	56	83	108	360	$86,3 \pm 41,3$	55	79,5	108		
2 - 20	2080	$75,0 \pm 37,6$	48	70	91	1807	$75,8 \pm 34,3$	52	70	91		

Tabla 47

**VALORES DE TRIGLICERIDOS POR EDADES.
AMBOS SEXOS**

EDAD (años)	A M B O S S E X O S				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	229	68,8 \pm 39,6	45	64	77
6 - 9	901	65,9 \pm 27,8	45	63	79
10 - 12	1058	73,1 \pm 33,5	51	70	85
13 - 15	963	79,3 \pm 36,8	53	71	97
16 - 20	736	87,0 \pm 42,1	55	82	108
2 - 20	3887	75,3 \pm 36,1	50	70	91

Tabla 48

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE
TRIGLICERIDOS EN AMBOS SEXOS**

Valores de Trigliceridos expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
20 - 40	531	13,7	13,7
41 - 55	697	17,9	31,6
56 - 70	859	22,1	53,7
71 - 90	815	21,0	74,7
91 - 110	453	11,7	86,3
111 - 130	243	6,3	92,6
131 - 150	123	3,2	95,7
151 - 180	107	2,8	98,5
181 - 399	59	1,5	100,0
Total	3887	100,0	

Tabla 49

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE
TRIGLICERIDOS EN VARONES**

Valores de Triglicéridos expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
20 - 40	313	15,0	15,0
41 - 55	373	17,9	33,0
56 - 70	450	21,6	54,6
71 - 90	421	20,2	74,9
91 - 110	232	11,2	86,0
111 - 130	132	6,3	92,4
131 - 150	65	3,1	95,5
151 - 180	63	3,0	98,5
181 - 399	31	1,5	100,0
Total	2080	100,0	

Tabla 50

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE
TRIGLICERIDOS EN MUJERES**

Valores de Triglicéridos expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
20 - 40	218	12,1	12,1
41 - 55	324	17,9	30,0
56 - 70	409	22,6	52,6
71 - 90	394	21,8	74,4
91 - 110	221	12,2	86,7
111 - 130	111	6,1	92,8
131 - 150	58	3,2	96,0
151 - 180	44	2,4	98,5
181 - 399	28	1,5	100,0
Total	1807	100,0	

Tabla 51

Los valores medios de Triglicéridos oscilan entre $65,6 \pm 30,3$ y $87,8 \pm 42,9$ mg/dl son muy similares en ambos sexos, excepto en la edad de 2-5 años en que los varones presentan cifras más elevadas (71,9 mg/dl, frente a 66,1 en mujeres).

En los varones se experimenta un descenso a los 6-9 años con respecto al Grupo 1º (2-5 años) para luego aumentar progresivamente hasta $87,8 \pm 42,9$ mg/dl entre los 16-20 años en que experimenta un aumento de 12,1 mg/dl.

En las mujeres, asciende progresivamente con la edad, hasta llegar a $86,3 \pm 41,3$ mg/dl entre los 16 y 20 años.

RESULTADOS

11) GLUCOSA Se estudian 8756 escolares, 4791 (54,71%) varones y 3965 (45,28%) mujeres.

VALORES DE GLUCOSA SEPARADOS POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	491	77,8 \pm 9,8	71	78	84	483	77,3 \pm 11,7	70	76	83
6 - 9	1277	80,4 \pm 12,6	73	80	87	1042	79,0 \pm 10,2	72	78	85
10 - 12	1298	81,7 \pm 11,4	75	81	88	1012	80,1 \pm 13,2	73	79	86
13 - 15	1023	81,0 \pm 10,8	74	80	88	823	80,3 \pm 15,2	72	80	86
16 - 20	702	79,4 \pm 15,2	72	78	85	605	78,0 \pm 12,8	71	77	83
2 - 20	4791	80,5 \pm 12,1	73	80	86	3965	79,2 \pm 12,7	72	78	

Tabla 52

VALORES DE GLUCOSA POR EDADES, AMBOS SEXOS

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES 25 50 75		
2 - 5	974	77,6 \pm 10,8	70	77	83
6 - 9	2319	79,8 \pm 11,6	73	79	86
10 - 12	2310	81,0 \pm 12,2	73	80	86
13 - 15	1846	80,7 \pm 12,9	73	80	87
16 - 20	1307	78,8 \pm 14,2	71	78	84
2 - 20	8756	79,9 \pm 12,4	72	79	86

Tabla 53

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE GLUCOSA EN AMBOS SEXOS

Valores de Glucosa expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
40 - 60	221	2,5	2,5
61 - 70	1385	15,8	18,3
71 - 80	3501	40,0	58,3
81 - 90	2500	28,6	86,9
91 - 110	1054	12,0	98,9
111 - 339	95	1,1	100,0
Total	8756	100,0	

Tabla 54

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE GLUCOSA
EN VARONES**

Valores de glucosa en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
40 - 60	108	2,3	2,3
61 - 70	719	15,0	17,3
71 - 80	1823	38,1	55,3
81 - 90	1421	29,7	85,0
91 - 110	670	14,0	99,0
111 - 339	50	1,0	100,0
Total	4791	100,0	

Tabla 55

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE GLUCOSA EN
MUJERES**

Valores de Glucosa en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
40 - 60	113	2,8	2,8
61 - 70	666	16,8	19,6
71 - 80	1678	42,3	62,0
81 - 90	1079	27,2	89,2
91 - 110	384	9,7	98,9
111 - 339	45	1,1	100,0
Total	3965	100,0	

Tabla 56

Los valores de Glucemia son similares en ambos sexos, ligeramente menores en mujeres.

Respecto a los grupos de edad, se observa poca variación. Oscila entre $77,8 \pm 9,8$ y $81,7 \pm 11,4$ mg/dl, en varones y $77,3 \pm 11,7$ y $80,3 \pm 15,2$ mg/dl, en mujeres.

12) ACIDO URICO.

Se estudian 421 escolares, 229 (54,39%) varones y 192 (45,60%) mujeres

VALORES DE ACIDO URICO POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

EDAD (años)	VARONES					MUJERES				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES			FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75			25	50	75
2 - 5	16	2,5 \pm 0,6	2,2	2,7	3,0	16	2,4 \pm 0,5	2,0	2,4	2,8
6 - 9	53	2,6 \pm 0,8	2,0	2,6	3,4	38	2,6 \pm 1,1	2,1	2,5	3,0
10 - 12	72	2,8 \pm 1,0	2,2	2,5	3,4	61	2,6 \pm 0,7	2,2	2,7	3,0
13 - 15	55	4,1 \pm 0,9	3,4	4,1	5,1	53	2,8 \pm 0,8	2,2	2,9	3,5
16 - 20	33	4,3 \pm 0,7	3,7	4,4	4,8	24	3,0 \pm 0,6	2,6	3,0	3,5
2 - 20	229	3,3 \pm 1,1	2,5	3,3	4,1	192	2,7 \pm 0,8	2,2	2,7	3,1

Tabla 57

VALORES DE ACIDO URICO POR EDADES. AMBOS SEXOS

EDAD (años)	AMBOS SEXOS				
	FRECUENCIA (casos)	MEDIA \pm DE (mg/dl)	PERCENTILES		
			25	50	75
2 - 5	32	2,4 \pm 0,6	2,0	2,5	3,0
6 - 9	91	2,6 \pm 0,9	2,0	2,6	3,1
10 - 12	133	2,7 \pm 0,9	2,2	2,7	3,2
13 - 15	108	3,5 \pm 1,1	2,5	3,5	4,3
16 - 20	57	3,8 \pm 1,0	3,2	3,7	4,5
2 - 20	421	3,0 \pm 1,0	2,3	2,9	3,7

Tabla 58

FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE ACIDO URICO EN AMBOS SEXOS

Valores de acido úrico expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
1,0 - 2,9	213	50,6	50,6
3,0 - 3,9	135	32,1	82,7
4,0 - 8,1	73	17,3	100,0
Total	421	100,0	

Tabla 59

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE ACIDO URICO
VARONES**

Valores de ácido úrico expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
1,0 - 2,9	92	40,2	40,2
3,0 - 3,9	78	34,1	74,2
4,0 - 8,1	59	25,8	100,0
Total	229	100,0	

Tabla 60

**FRECUENCIA ABSOLUTA, PORCENTAJE Y FRECUENCIA
ACUMULATIVA DE NIVELES CRECIENTES DE ACIDO URICO
EN MUJERES**

Valores de ácido úrico expresado en mg/dl	Frecuencia absoluta	Porcentaje %	Frecuencia acumulativa %
1,0 - 2,9	121	63,0	63,0
3,0 - 3,9	57	29,7	92,7
4,0 - 8,1	14	7,3	100,0
Total	192	100,0	

Tabla 61

El ácido úrico aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos. En varones, entre los 13-20 años de edad, se experimenta una elevación significativa con respecto a los grupos de edad más bajos y con respecto al sexo femenino de su misma edad.

ASOCIACION ENTRE LAS VARIABLES

Hemos considerado cada una de ellas como variable dependiente y/o variable independiente, siendo, por tanto, la relación reversible.

Para el análisis distribuimos a toda la población escolar, sin distinción de sexo o edad, en tres grupos:

A B C

siendo A = percentil mayor de 75 ó "elevado"

B = percentil entre 25 y 75 ó "normal"

C = percentil menor de 25 ó "bajo"

De esta forma, indagamos la asociación y magnitud de la misma de una variable dependiente respecto a las variables independientes, cuando comparamos:

- 1) **AB:** Población con percentil elevado (A) frente a población con percentil normal (B).
- 2) **BC:** Población con percentil normal (B) frente a población con percentil bajo (C).
- 3) **AC:** Población con percentil elevado (A) frente a población con percentil bajo (C).

Los percentiles 25, 50 y 75 de nuestra población escolar en las diferentes variables son los siguientes:

Variables	Percentiles		
	25	50	75
PAS	100	110	120
PAD	55	60	60
CT	147	167	189
LDL-C	98,6	118,2	139,2
HDL-C	46	54	63
TG	50	70	91
VLDL	10	14	18,6
GL	72	79	86
Lp(a)	5	14	27
APO A	131	146	163
APO B	72	83	94
AU	2,3	2,9	3,7
IQ	16,38	18,45	20,9

Tabla 1

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - DIASTOLICA

	P A S - P A D			
	OR	ICO(95%)	P	SE
PAD A versus B	7,95	6,91 - 9,14	0,000	S
PAD B versus C	4,79	4,11 - 5,57	0,000	S
PAD A versus C	349,76	196,77 - 627,95	0,000	S

tabla 62

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd ratio

ICO: Intervalo de confianza

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen PAD elevada (A) versus PAD normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen PAD normal (B) versus PAD baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen PAD elevada (A) versus PAD baja (C)

Y a la inversa PAD frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
25	< 100	< 55
50	100 - 120	55 - 60
75	> 120	> 60

* La población escolar con valores de PAD elevados tienen 7,95 más veces PAS elevada que la población escolar con PAD normal y 349,76 más veces que la población escolar con PAD baja

* Los escolares con valores de PAD normal tienen 4,79 más veces PAS normal que los escolares con PAD baja.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - COLESTEROL TOTAL

	PAS - CT			
	OR	ICO(95%)	P	SE
CT A versus B	1,34	1,15 - 1,57	0,000	S
CT B versus C	0,97	0,82 - 1,14	0,680	NS
CT A versus C	1,22	0,95 - 1,57	0,100	NS

Tabla 63

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil ("baja")

OR: Odd Ratio.

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen CT elevado (A) versus CT normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen CT normal (B) versus CT bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen CT elevada (A) versus CT bajo (C)

Y a la inversa CT frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	CT (mg/dl)
25	< 100	< 148
50	100 - 120	148 - 190
75	> 120	> 190

* La asociación PAS - CT tan solo resulta significativa en el grupo 1^o (AB), observándose la poca influencia que ambos parámetros ejercen el uno sobre el otro. Se ven ligeramente influidos (1,34 veces) cuando uno de ellos está por encima del percentil 75 (A) con respecto a poblaciones escolares cuyos valores estén dentro del percentil normal (B)

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - COLESTEROL LDL

	P A S - L D L			
	OR	CO(95%)	P	SE
A versus B	0,98	0,73 - 1,31	0,897	NS
B versus C	0,85	0,61 - 1,18	0,317	NS
A versus C	0,63	0,40 - 1,00	0,039	NS

tabla 64

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR : Odd ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen LDL elevada (A) versus LDL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen LDL normal (B) versus LDL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen LDL elevada (A) versus LDL baja (C)

Y a la inversa LDL frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	LDL (mg/dl)
25	< 100	< 99
50	100 - 120	99 - 140,4
75	> 120	> 140,4

* La asociación PAS - LDL no resulta significativa en ninguno de sus grupos.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA -COLESTEROL HDL

	P A S - HDL			
	OR	ICO(95%)	P	SE
HDL A versus B	0,70	0,51 - 0,95	0,017	S
HDL B versus C	0,83	0,59 - 1,15	0,248	NS
HDL A versus C	0,37	0,23 - 0,59	0,000	S

tabla 65

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd ratio.

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen HDL elevada (A) versus HDL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen HD normal (B) versus HDL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen HDL elevada (A) versus HDL baja (C)

Y a la inversa HDL frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	HDL (mg/dl)
25	< 100	< 46
50	100 - 120	46 - 63
75	> 120	> 63

El HDL-C, como ya sabemos, es un factor protector, antiaterogénico, luego el riesgo se produce cuanto más bajos sean sus valores. Se observa que los valores de OR son menores de la unidad resultando, pues, ser un factor protector para la presión arterial sistólica.

En los dos grupos que resultan significativos, AB y AC, se puede observar que cuanto más altos sean los valores de HDL-C menos elevados son los de la PAS

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - TRIGLICERIDOS

	PAS - TRIGLICERIDOS			
	OR	ICO (95%)	P	SE
TG A versus B	1,79	1,47 - 2,18	0,000	S
TG B versus C	1,02	0,81 - 1,29	0,925	NS
TG A versus C	3,96	2,70 - 5,80	0,000	S

tabla 66

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio.

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG normales (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen TG normales (B) versus TG bajos (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG bajos (C)

Y a la inversa TG frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	TG (mg/dl)
25	< 100	< 50
50	100 - 120	50 - 93
75	> 120	> 93

- * Los escolares con valores elevados de TG (A) tienen 1,79 más veces la PAS alta, si los comparamos con escolares cuyos valores de TG son normales (B)
- * Los escolares con valores de TG elevados (A) tienen 3,96 más veces la PAS alta que los escolares con cifras de TG por debajo del percentil 25 (C)
- * El grupo B (normal) frente a C (< percentil 25) no es significativo.
- * La magnitud de la asociación aumenta con el aumento de los valores de TG.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA -GLUCOSA

	PAS - GLUCOSA			
	OR	ICO (95%)	P	SE
GL A versus B	1,31	1,12-1,52	0,000	S
GL B versus C	1,29	1,09-1,53	0,002	S
GL A versus C	1,78	1,36-2,32	0,000	S

tabla 67

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	GLUCOSA (mg/dl)
25	<100	<72
50	100 - 120	72 - 86
75	>120	>86

* Escolares con Gl elevada (A) tienen 1,31 más veces probabilidad de tener PAS elevada comparados con escolares con Gl normal (B) y 1,78 más veces comparados con escolares con Gl baja.

* Escolares con GL normal (B) tienen 1,29 más veces probabilidad de tener PAS normal que escolares con GL baja.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - LIPOPROTEINA LP(a)

	P A S - L P (a)			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LP(a) A versus B	0,48	0,15 - 1,50	0,257	NS
LP(a) B versus C	1,16	0,39 - 3,39	0,964	NS
LP(a) A versus C	0,33	0,06 - 1,77	0,262	NS

tabla 68

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen LP(a) normal (B) versus LP(a) baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) baja (C)

Y a la inversa LP(a) frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	LP(a) (mg/dl)
25	<100	<5
50	100 - 120	5 - 25
75	>120	>25

*** La asociación Presion arterial sistólica - lipoproteína LP(a) no es significativa en ninguno de sus grupos**

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - APOPROTEINA A

	P A S - A P O A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOA A versus B	0,62	0,42-0,91	0,014	S
APOA B versus C	0,53	0,31-0,91	0,018	S
APOA A versus C	0,24	0,12-0,48	0,000	S

Tabla 69

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio.

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen APOA elevada(A) versus APOA normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen APOA normal (B) versus APOA baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen APOA elevada(A) versus APOA baja (C)

Y a la inversa APOA frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	APO A (mg/dl)
25	<100	<131
50	100 - 120	131 - 163
75	>120	>163

* A la asociación PAS - APO A le sucede lo mismo que a la PAS - HDL. Su interrelación es inversa. Recordemos que la Apo A es la principal apoproteína contenida en las HDL, partícula que, como sabemos, es antiaterogénica.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - APOPROTEINA B

	P A S - A P O B			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOB A versus B	1,34	0,96-1,86	0,087	NS
APOB B versus C	0,64	0,39-1,06	0,089	NS
APOB A versus C	0,77	0,40-1,49	0,500	NS

Tabla 70

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen APOB elevada(A) versus APOB normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen APOB normal (B) versus APOB baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen APOB elevad(A) versus APOB baja (C)

Y a la inversa APOB frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	APOB mg/dl)
25	<100	<72
50	100 - 120	72 - 95
75	>120	>95

* La asociación PAS /APO B no es significativa.

La Apo B está contenida principalmente en las lipoproteínas LDL y la asociación LDL/PAS tampoco fue significativa.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - ACIDO URICO

	PAS - ACIDO URICO			
	OR	ICO (95%)	P	SE
AU A versus B	3,76	2,05-6,92	0,000	S
AU B versus C	1,25	0,62-2,51	0,613	NS
AU A versus C	20,97	4,81-101,4	0,000	S

Tabla 71

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

AU: Acido Urico

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen AU elevada (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen AU elevada (A) versus AU baja (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	ACIDO URICO (mg/dl)
25	<100	<2,3
50	100 - 120	2,3 - 3,7
75	>120	>3,7

* Los escolares con valores AU elevados (A) tienen 3,76 más veces la PAS elevada, si se los compara con escolares cuyos valores de Acido Urico son normales.

* Pero si se los compara con escolares cuyos valores de Acido Urico son bajos, por debajo del percentil 25, tendrán 20,97 más veces la PAS elevada.

* Los resultados para valorar la PAS normal, no son significativos

* Podemos decir que a mayor Acido Urico, mayor valor de la PAS.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL SISTOLICA - INDICE DE QUETELET

	P A S - I Q			
	OR	ICO (95%)	P	SE
IQ A versus B	3,30	2,88-3,77	0,000	S
IQ B versus C	3,23	2,82-3,71	0,000	S
IQ A versus C	633,56	346,5-1172	0,000	S

Tabla 72

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen IQ elevada (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen IQ elevada (A) versus IQ baja (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	INDICE QUETELET (Kg/m ²)
25	<100	<16,44
50	100-120	16,44-21,11
75	>120	>21,11

* Los escolares con IQ elevado tienen más veces PAS (3,30) elevada que los que tienen IQ normal y 633,56 más veces que los que tienen IQ bajo.

* Los escolares con IQ normal tienen 3,23 más veces PAS normal que los escolares con IQ bajo.

RESULTADOS

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - COLESTEROL TOTAL

	P A D - C T			
	OR	ICO (95%)	P	SE
CT A versus B	2,03	1,80-2,30	0,000	S
CT B versus C	0,67	0,56-0,80	0,000	S
CT A versus C	1,21	0,96-1,53	0,109	NS

Tabla 73

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen CT elevada (A) versus CT normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen CT normal (B) versus CT baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen CT elevada (A) versus CT baja (C)

Y a la inversa CT frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	CT (mg/dl)
25	<55	<148
50	55 - 60	148 - 190
75	>60	>190

*** Los escolares con valores de colesterol total por encima del percentil 75 (190 mg/dl) tienen 2,03 más veces PAD elevada que los escolares que presentan valores de colesterol total normal (entre 148 y 190 mg/dl).**

*** Escolares con cifras de colesterol total dentro de la normalidad tendrán 0,67 más veces PAD normal que escolares con colesterol bajo.**

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - COLESTEROL LDL

	P A D - L D L			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LDL A versus B	0,97	0,97-1,21	0,832	NS
LDL B versus C	0,98	0,72-1,34	0,900	NS
LDL A versus C	0,89	0,61-1,29	0,578	NS

Tabla 74

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen LDL elevada (A) versus LDL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen LDL normal (B) versus LDL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen LDL elevada (A) versus LDL baja (C)

Y a la inversa LDL frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	LDL (mg/dl)
25	<55	<99
50	55 - 60	99 - 140,4
75	>60	>140,4

* La asociación de estas variables, como sucedía con la PAS no es significativa.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA- COLESTEROL HDL

	P A S - HDL			
	OR	ICO (95%)	P	SE
HDL A versus B	0,70	0,51-0,95	0,017	S
HDL B versus C	0,83	0,59-1,15	0,248	NS
HDL A versus C	0,37	0,23-0,59	0,000	S

tabla 75

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio.

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen HDL elevada (A) versus HDL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAS normal (B) los que tienen HDL normal (B) versus HDL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAS elevada (A) los que tienen HDL elevada (A) versus HDL baja (C)

Y a la inversa HDL frente a diferentes valores de PAS

PERCENTILES	PAS (mm Hg)	HDL (mg/dl)
25	< 100	< 46
50	100 - 120	46 - 63
75	> 120	> 63

* El HDL-C, como ya sabemos, es un factor protector, antiaterogénico, luego el riesgo se produce cuanto más bajos sean sus valores. Se observa que los valores de OR son menores de la unidad resultando, pues, ser un factor protector para la presión arterial sistólica.

En los dos grupos que resultan significativos, AB y AC, se puede observar que cuanto más altos sean los valores de HDL-C menos elevados son los de la PAS

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - TRIGLICERIDOS

	P A D - T G			
	OR	ICO (95%)	P	SE
TG A versus B	1,40	1,18-1,65	0,000	S
TG B versus C	1,37	1,09-1,71	0,005	S
TG A versus C	1,67	1,25-2,24	0,000	S

Tabla 76

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG normales (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen TG normales (B) versus TG bajos (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG bajos (C)

Y a la inversa TG frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	TG (mg/dl)
25	<55	<55
50	55 - 60	50 - 93
75	>60	>93

* Los escolares con TG elevados (A) tendrán 1,40 más veces la PAD elevada que escolares con TG normales(B) y 1,67 que escolares con TG bajos(C).

* Escolares con TG normales (B) tendrán 1,37 más veces normal la PAD que escolares con TG bajos (B).

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - GLUCOSA

	P A D - G L U C O S A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
GL A versus B	1,98	1,75-2,24	0,000	S
GL B versus C	1,28	1,08-1,52	0,004	S
GL A versus C	1,98	1,56-2,51	0,000	S

Tabla 77

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	GLUCOSA (mg/dl)
25	<55	<72
50	55 - 60	72 - 86
75	>60	>86

* Los escolares con Glucosa elevada tienen 1,98 más veces elevada la PAD que los escolares con Glucosa normal o baja.

* Los escolares con Glucosa normal tienen 1,28 más veces PAD normal que los escolares con Glucosa baja.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - LIPOPROTEINA (a)

	P A D - L P A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LPA A versus B	1,17	0,70-1,96	0,613	NS
LPA B versus C	1,43	0,38-5,15	0,775	NS
LPA A versus C	0,75	0,16-3,53	0,948	NS

Tabla 78

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) **AB** Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) normal (B)
- 2) **BC** Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen LP(a) normal (B) versus LP(a) baja (C)
- 3) **AC** Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) baja (C)

Y a la inversa LP(a) frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	LP(a) (mg/dl)
25	<55	<5
50	55 - 60	5 - 25
75	>60	>25

*** La asociación Presion arterial diastolica - Lipoproteína (a) no es significativa en ninguno de sus grupos.**

RESULTADOS

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - APOPROTEINA A

	P A D - A P O A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOA A versus B	0,68	0-52-0.90	0,005	S
APOA B versus C	0,73	0,47-1,15	0,191	NS
APOA A versus C	0,65	0,38-1,11	0,118	NS

Tabla 79

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen APO A elevad(A) versus APO A normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen APO A normal (B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen APO A elevada(A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	APO A (mg/dl)
25	<55	<131
50	55 - 60	131 - 163
75	>60	>163

*** La Apo A, como las HDL, son un factor de protección. Escolares con APO A elevada tienen menos veces PAD elevada que escolares con Apo A normal.**

*** Los grupos BC y AC no son significativos.**

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - APOPROTEINA B

	P A D - A P O B			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOB A versus B	1,01	0,77-1,32	0,999	NS
APOB B versus C	0,73	0,47-1,13	0,165	NS
APOB A versus C	0,98	0,58-1,68	0,945	NS

Tabla 80

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen APO B elevada(A) versus APO B normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen APO B normal (B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen APO B elevada(A) versus APO B baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	APO B (mg/dl)
25	<55	<72
50	55 - 60	72 - 95
75	>60	>95

* La asociación Presion arterial diastólica - Apoproteína B no es significativa.

RESULTADOS

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - ACIDO URICO

	PAD - ACIDO URICO			
	OR	ICO (95%)	P	SE
AU A versus B	2,95	1,76-4,96	0,000	S
AU B versus C	1,25	0,56-2,76	0,680	NS
AU A versus C	3,96	1,19-13,88	0,020	S

Tabla 81

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	ACIDO URICO (mg/dl)
25	<55	<2,3
50	55 - 60	2,3 - 3,7
75	>60	>3,7

* Escolares con valores de Acido Urico elevados dan 2,95 más veces PAD elevada que escolares con cifras normales de Acido Urico y 3,96 más veces que escolares con cifras bajas de Acido urico.

* El grupo BC (normal - bajo) no es significativo.

* La magnitud de la asociación entre PAD - AU es menos notoria que entre PAS - AU.

ASOCIACION PRESION ARTERIAL DIASTOLICA - INDICE DE QUETELET

	P A D - I Q			
	OR	ICO (95%)	P	SE
IQ A versus B	2,61	2,33-2,94	0,000	S
IQ B versus C	1,66	1,45-1,92	0,000	S
IQ A versus C	25,99	19,4-34,7	0,000	S

Tabla 82

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen PAD normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen PAD elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de PAD

PERCENTILES	PAD (mm Hg)	INDICE QUETELET (Kg/m ²)
25	<55	<16,44
50	55 - 60	16,44 - 21,11
75	>60	>21,11

* Las cifras de IQ elevadas dan 2,61 más veces PAD elevada que las normales y 25,99 más veces que los valores bajos.

* Los valores de IQ normales dan 1,66 más veces valores de PAD normal que los valores de IQ bajos.

* La magnitud de la asociación entre el Índice de Quetelet y la Presión arterial diastólica es menos elevada que con la Presión arterial sistólica.

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - COLESTEROL LDL

	C T - L D L			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LDL A versus B	105,8	48,2-245	0,000	S
LDL B versus C	143,9	51,2-457,4	0,000	S
LDL A versus C	-	-	-	-

Tabla 83

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen LDL elevada (A) versus LDL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen LDL normal (B) versus LDL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen LDL elevada (A) versus LDL baja (C)

Y a la inversa LDL frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	LDL (mg/dl)
25	<148	<99
50	148 - 190	99 - 140,4
75	>190	>140,4

* Los escolares con LDL elevado (A) tienen 105,8 más veces CT elevado que los que tienen cifras de LDL bajas.

* Los escolares con cifras normales de LDL tienen 143,9 más veces CT normal que los escolares con cifras de LDL bajas.

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - COLESTEROL HDL

	C T - H D L			
	OR	ICO (95%)	P	SE
HDL A versus B	2,41	1,93-3,0	0,000	S
HDL B versus C	1,81	1,35-2,43	0,000	S
HDL A versus C	10,77	6,68-17,47	0,000	S

Tabla 84

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen HDL elevada (A) versus HDL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen HDL normal (B) versus HDL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen HDL elevada (A) versus HDL baja (C)

Y a la inversa HDL frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	HDL (mg/dl)
25	<148	<50
50	148 - 190	50 - 93
75	>190	>93

* Los escolares con cifras altas de HDL-C tienen 2,41 más veces CT elevado que los que tienen cifras normales y 10,77 más veces que los que tienen HDL-C bajo.

* Los escolares con valores de HDL-C normales tienen 1,81 más veces CT normal que los que tienen valores de HDL-C bajos.

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - TRIGLICERIDOS

	C T - T G			
	OR	ICO (95%)	P	SE
TG A versus B	1,31	1,11-1,54	0,001	S
TG B versus C	0,79	0,63-0,99	0,043	S
TG A versus C	1,68	1,26-2,25	0,000	S

Tabla 85

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado(A) los que tienen TG elevados (A) versus TG normales (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen TG normales (B) versus TG bajos (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG bajos (C)

Y a la inversa TG frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)
25	<148	<50
50	148 - 190	50 - 93
75	>190	>93

*** Los escolares con valores de Triglicéridos elevados (A) tienen 1,31 más veces elevado el colesterol que los que tienen TG normales y 1,68 más veces que los que los tienen bajos.**

*** El CT será más veces normal cuando los escolares tienen TG bajos que cuando tienen TG normales.**

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - GLUCOSA

	C T - G L U C O S A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
GL A versus B	1,84	1,63-2,08	0,000	S
GL B versus C	1,00	0,88-1,14	0,980	NS
GLA versus C	3,15	2,59-3,82	0,000	S

Tabla 86

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
25	<148	<72
50	148 - 190	72 - 86
75	>190	>86

* El CT será 1,84 más veces elevado en los escolares con Glucosa elevada que en los escolares con Gl normal y 3,15 veces más elevado que en escolares con Gl baja.

* El grupo B versus C no es significativo.

RESULTADOS

ASOCIACION COTESTEROL TOTAL - LIPOPROTEINA (a)

	C T - L P A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LPA A versus B	1,56	0,76-3,22	0,253	NS
LPA B versus C	0,88	0,28-2,68	0,991	NS
LPA A versus C	-	-	-	-

Tabla 87

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen LP(a) normal (B) versus LP(a) baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) baja (C)

Y a la inversa LP(a) frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	LP(a) (mg/dl)
25	<148	<5
50	148 - 190	5 - 25
75	>190	>25

*** La asociación CT - LP(a) no es significativa en ninguno de sus grupos.**

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - APOPROTEINA A

	C T - A P O A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOA A versus B	2,65	2,03-3,47	0,000	S
APOA B versus C	2,22	1,49-3,29	0,000	S
APOA A versus C	31,80	11,95-91,93	0,000	S

Tabla 88

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen APO A elevada (A) versus APO A normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen APO A normal (B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen APO A elevada (A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	APO A (mg/dl)
25	<148	<131
50	148 - 190	131 - 163
75	>190	>163

* El colesterol total será 2,65 más veces elevado (A) cuando la Apo A sea elevada que cuando la Apo A sea normal y 31,80 más veces elevado cuando la Apo a sea alta que cuando sea baja.

* El colesterol total será 2,22 más veces normal (B) cuando la Apo A sea normal que cuando la Apo A sea baja.

ASOCIACION COLETEROL TOTAL - APOPROTEINA B

	CT - A P O B			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOB A versus B	8,79	6,21-12,48	0,000	S
APOB B versus C	10,79	6,51-18,03	0,000	S
APOB A versus C	-	-	-	-

Tabla 89

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen APO B elevada (A) versus APO B normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen APO B normal (B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen APO B elevada (A) versus APO B baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	APO B (mg/dl)
25	<148	<72
50	148 - 190	72 - 95
75	>190	>95

* El colesterol total será 8,79 más veces elevado (A) cuando la APO B sea alta que cuando la APO B sea normal.

* El colesterol total será 10,79 más veces normal cuando la APO B sea normal que cuando la APO B sea baja.

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - ACIDO URICO

	CT - A C I D O U R I C O			
	OR	ICO (95%)	P	SE
AU A versus B	0,72	0,43-1,21	0,235	NS
AU B versus C	0,52	0,14-1,75	0,369	NS
AU A versus C	0,21	0,05-0,77	0,007	S

Tabla 90

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	AU (mg/dl)
25	<148	<2,3
50	148 - 190	2,3 - 3,7
75	>190	>3,7

* A mayor nivel de ácido úrico menor nivel de colesterol total y a la inversa.

ASOCIACION COLESTEROL TOTAL - INDICE DE QUETELET

	C T - I Q			
	OR	ICO (95%)	P	SE
IQ A versus B	1,22	1,08-1,38	0,001	S
IQ B versus C	0,88	0,78-1,00	0,051	NS
IQ A versus C	1,05	0,89-1,25	0,584	NS

Tabla 91

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen CT normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen CT elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de CT

PERCENTILES	CT (mg/dl)	IQ (kg/m2)
25	<148	<16,44
50	148 - 190	16,44 - 21,11
75	>190	>21,11

* Los escolares con Índice de Quetelet elevado tendrán 1,22 más veces elevado el colesterol total que los escolares con Índice de Quetelet normal.

* Los grupos BC y AC no resultaron significativos.

ASOCIACION COLESTEROL LDL - COLESTEROL HDL

	L D L - H D L			
	OR	ICO (95%)	P	SE
HDL A versus B	1,11	0,86-1,42	0,436	NS
HDL B versus C	1,07	0,84-1,38	0,612	NS
HDL A versus C	0,90	0,65-1,26	0,596	NS

Tabla 92

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevada(A) los que tienen HDLC elevada(A) versus HDLC normal(B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C normal(B) los que tienen HDL-C normal(B) versus HDL-C baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevada(A) los que tienen HDLC elevada(A) versus HDL-C baja (C)

Y a la inversa HDL-C frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)
25	<99	<46
50	99 - 140,4	46 - 63
75	>140,4	>63

* La asociación entre ambas variables no son significativas.

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL LDL - GLUCOSA

	L D L - G L U C O S A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
GL A versus B	0,94	0,77-1,16	0,618	NS
GL B versus C	1,03	0,69-1,54	0,943	NS
GL A versus C	1,26	0,78-2,03	0,377	NS

Tabla 93

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C normal (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
25	<99	<72
50	99 - 140,4	72 - 86
75	>140,4	>72

*** La relación entre ambas variables no es significativa**

INTERRELACION COLESTEROL LDL - LP(a)

	L D L - L P A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LPA A versus B	1,12	0,50-2,48	0,912	NS
LPA B versus C	1,22	0,53-2,81	0,763	NS
LPA A versus C	8,73	1,77-49,00	0,004	S

Tabla 94

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C normal (B) los que tienen LP(a) normal (B) versus LP(a) baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) baja (C)

Y a la inversa LP(a) frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	LP(a) (mg/dl)
25	<99	<5
50	99 - 140,4	5 - 25
75	>140,4	>25

* Los escolares con Lp (a) elevadas tendrán 8,73 más veces elevado el colesterol LDL que los escolares con LP(a) bajas.

* Los grupos AB y BC no resultaron significativos.

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL LDL - APOPROTEINA A

	L D L - A P O A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOA A versus B	1,21	0,90-1,63	0,227	NS
APOA B versus C	1,25	0,92-1,71	0,156	NS
APOA A versus C	2,40	1,52-3,80	0,000	S

Tabla 95

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDLC elevado (A) los que tienen APOA elevada(A) versus APO A normal(B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDLC normal (B) los que tienen APOA normal(B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDLC elevado (A) los que tienen APOA elevada (A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	APO A (mg/dl)
25	<99	<131
50	99- 140,4	131 - 163
75	>140,4	>163

*** Los escolares con Apo A elevada tendrán 2,40 más veces elevado el colesterol ldl que los que tengan valores de Apo A bajos.**

*** Los grupos AB y BC no son significativos.**

ASOCIACION COLESTEROL LDL - APOPROTEINA B

	L D L - A P O B			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOB A versus B	11-88	8,22-15,21	0,000	S
APOB B versus C	11,11	8,12-15,22	0,000	S
APOB A versus C	4936,3	942,6-32909	0,000	S

Tabla 96

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO :Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen APOB elevada (A) versus APO B normal(B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C normal (B) los que tienen APO B normal(B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen APO B elevada (A) versus APO B baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	APO B (mg/dl)
25	<99	<72
50	99 - 140,4	72 - 95
75	>140,4	>95

* Los escolares con Apo B elevadas tendrán 11,88 más veces elevado el colesterol LDL que los escolares con apo B normales y 4936,3 más veces que los escolares con apo B bajas.

* Los escolares con Apo B normales tendrán 11,11 más veces el colesterol LDL normal que los escolares con Apo B bajas.

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL LDL - ACIDO URICO

	LDL - ACIDO URICO			
	OR	ICO(95%)	P	SE
AU A versus B	0,95	0,48-1,91	0,982	NS
AU B versus C	0,58	0,27-1,19	0,151	NS
AU A versus C	0,40	1,16-1,02	0,055	NS

Tabla 97

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	AU (mg/dl)
25	<99	<2,3
50	99 - 140,4	2,3 - 3,7
75	>140,4	>3,7

* La asociación colesterol LDL - ácido úrico no resultó significativa en ninguno de los tres grupos.

ASOCIACION COLESTEROL LDL - INDICE DE QUETELET

	L D L - I Q			
	OR	ICO (95%)	P	SE
IQ A versus B	1,15	0,90-1,46	0,268	NS
IQ B versus C	0,56	0,42-0,74	0,000	S
IQ A versus C	0,60	0,42-0,85	0,003	S

Tabla 98

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LDL-C elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de LDL-C

PERCENTILES	LDL-C (mg/dl)	INDICE DE QUETELET (Kg/m ²)
25	<99	<16,44
50	99 - 140,4	16,44 - 21,11
75	>140,4	>21,11

* Los escolares con IQ normal tendrán 0,56 más veces colesterol LDL normal que los escolares con Índice de Quetelet Bajo

* Los escolares con Índice de Quetelet alto tendrán 0,60 más veces colesterol LDL alto que los escolares con Índice de Quetelet bajo.

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL HDL - TRIGLICERIDOS

	H D L - T G			
	OR	ICO (95%)	P	SE
TG A versus B	0,85	0,62-1,16	0,332	NS
TG B versus C	0,87	0-69-1,10	0,261	NS
TG A versus C	0,35	0,25-0,50	0,000	S

Tabla 99

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG normales (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C normal (B) los que tienen TG normal (B) versus bajos (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen TG elevados (A) versus TG bajos (C)

Y a la inversa TG frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
25	<46	<50
50	46 - 63	50 - 93
75	>63	>93

*** Se obtiene una relación inversa entre los valores de colesterol HDL y los valores de Triglicéridos.**

ASOCIACION COLESTEROL HDL - GLUCOSA

	H D L - G L			
	OR	ICO (95%)	P	SE
GL A versus B	0,97	0,79-1,20	0,806	NS
GL A versus C	0,74	0,47-1,15	0,197	NS
GL A versus C	0,51	0,31-0,83	0,005	S

Tabla 100

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C =menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen GL elevada(A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C normal (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
25	<46	<72
50	46 - 63	72 - 86
75	>63	>86

*** Los escolares con cifras elevadas de Glucosa tendrán cifras más bajas de colesterol HDL (0,51) que escolares con cifras bajas de Glucosa.**

*** Los grupos AB y BC no resultaron significativos.**

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL HDL - LIPOPROTEINA (a)

	H D L - L P A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
LPA A versus B	0,82	0,31-2,17	0,836	NS
LPA B versus C	1,17	0,51-2,65	0,837	NS
LPA A versus C	0,94	0,26-3,64	0,851	NS

Tabla 101

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C normal (B) los que tienen LP(a) normal (B) versus LP(a) baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) baja (C)

Y a la inversa LP(a) frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	LP(a) (mg/dl)
25	<46	<5
50	46 - 63	5 - 25
75	>63	>25

*** La asociación entre los valores de colesterol HDL y los valores de apolipoproteína(a) no resultaron significativos en ninguno de sus grupos.**

ASOCIACION COLESTEROL HDL - APOPROTENINA A

	H D L - A P O A			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOA A versus B	7	5,15-9,53	0,000	S
APOA B versus C	7,01	5,24-9,38	0,000	S
APOA A versus C	735	252,6-2277	0,000	S

Tabla 102

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDLC elevado (A) los que tienen APOA elevada (A) versus APOA normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C normal (B) los que tienen APO A normal (B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDL- elevado (A) los que tienen APO A elevada (A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	APO A (mg/dl)
25	<46	<131
50	46 - 63	131 - 163
75	>63	>163

*** Los valores de colesterol HDL serán más veces elevados(7) cuando los valores de apoproteína A sean elevados que cuando los valores apoproteína A sean normales y 735 más veces que cuando los valores de apoproteína A sean bajos.**

*** Los escolares con valores de apoproteína A normales tendrán 7,01 más veces normales el valor del colesterol HDL que los escolares con valores bajos de apoproteína A.**

*** A mayor valor de Apo A mayor valor de HDL-C**

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL HDL - APOPROTEINA B

	H D L - A P O B			
	OR	ICO (95%)	P	SE
APOB A versus B	0,77	0,54-1,10	0,154	NS
APOB B versus C	0,96	0,70-1,30	0,822	NS
APOB A versus C	0,55	0,35-0,86	0,007	S

Tabla 103

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDLC elevado (A) los que tienen APOB elevada (A) versus APOB normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDLC normal (B) los que tienen APOB normal (B) versus APOB baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDLC elevado (A) los que tienen APOB elevada (A) versus APOB baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	APO B (mg/dl)
25	<46	< 72
50	46 - 63	72 - 95
75	>63	>95

*** La asociación entre los valores de colesterol HDL y los valores de apoproteína B es inversa. A mayor valor de apoproteína B menor valor de colesterol HDL y a la inversa.**

*** Los grupos de asociación AB y BC no resultaron significativos.**

ASOCIACION COLESTEROL HDL - ACIDO URICO

	HDL - ACIDO URICO			
	OR	ICO(95%)	P	SE
AU A versus B	0,35	0,14-0,83	0,013	S
AU B versus C	0,80	0,45-1,42	0,499	NS
AU A versus C	0,23	0,08-0,66	0,003	S

Tabla 104

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	ACIDO URICO (mg/dl)
25	<46	<2,3
50	46 - 63	2,3 - 3,7
75	>63	>3,7

* Los escolares con Acido Urico elevado tendrán menos veces (0,35) colesterol HDL elevado que los escolares con acido Urico normal y menos veces (0,23) que los escolares con Acido úrico bajo.

* La asociación entre el grupo normal(B) y el bajo(C) no es significativa.

RESULTADOS

ASOCIACION COLESTEROL HDL INDICE DE QUETELET

	H D L - I Q			
	OR	ICO(95%)	P	SE
IQ A versus B	0,75	0,58-0,97	0,029	S
IQ B versus C	0,78	0,59-1,04	0,097	NS
IQ A versus C	0,22	0,16-0,31	0,000	S

Tabla 105

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen HDL-C elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de HDL-C

PERCENTILES	HDL-C (mg/dl)	INDICE QUETELET (kg/m ²)
25	<46	<16,44
50	46 - 63	16,44 - 21,11
75	>63	>21,11

* Los escolares con IQ elevado tendrán 0,75 veces Hdl elevado respecto a escolares con IQ normal y, 0,22 veces con respecto a los escolares con IQ bajo.

* La asociación entre el grupo normal (B) y el bajo(C) no es significativo.

ASOCIACION TRIGLICERIDOS - GLUCOSA

	T G - G L U C O S A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
GL A versus B	0,76	0,64-0,90	0,001	S
GL B versus C	0,99	0,76-1,27	0,961	NS
GL A versus C	0,66	0,49-0,90	0,007	S

Tabla 106

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen TG normales (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen GL elevada(A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de TG

PERCENTILES	TRIGLICERIDOS mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
25	<50	<72
50	50 - 93	72 - 86
75	>93	>72

*** Escolares con valores de Glucosa elevados tienen 0,76 veces triglicéridos elevados con respecto a escolares con valores normales de Glucosa y 0,66 veces que los escolares con valores bajos.**

*** El grupo BC no resulta significativo.**

RESULTADOS

ASOCIACION TRIGLICERIDOS - LIPOPROTEINA (a)

	T G - L P A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
LPA A versus B	0,78	0,27-2,26	0,799	NS
LPA B versus C	0,84	0,39-1,82	0,769	NS
LPA A versus C	1,24	0,33-4,66	0,956	NS

Tabla 107

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen TG normales (B) los que tienen LP(a) normal (B) versus LP(a) baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen TG elevados(A) los que tienen LP(a) elevada (A) versus LP(a) baja (C)

Y a la inversa LP(a) frente a diferentes valores de TG

PERCENTILES	TG (mg/dl)	LP(a) (mg/dl)
25	<50	<5
50	50 - 93	5 - 25
75	>93	>25

*** Ningún grupo estudiado resultó significativo.**

ASOCIACION TRIGLICERIDOS - APOPROTEINA A

	T G - A P O A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOA A versus B	1,20	0,80-1,81	0,403	NS
APOA B versus C	0,83	0,63-1,10	0,208	NS
APOA A versus C	0,44	0,28-0,68	0,000	S

Tabla 108

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen TG elevados(A) los que tienen APO A elevada(A) versus APO A normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen TG normales (B) los que tienen APO A normal (B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen TG elevados(A) los que tienen APO A elevada(A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de TG

PERCENTILES	TG (mg/dl)	APO A (mg/dl)
25	<50	<131
50	50 - 93	131 - 163
75	>93	>163

*** Los escolares con apoproteína A elevada(A) tienen 0,44 más veces Triglicéridos elevados que los escolares con apoproteína baja(C).**

*** La relación es pues, inversa.**

Los estudios realizados en los grupos AB y BC no fueron significativos.

ASOCIACION TRIGLICERIDOS - APOPROTEINA B

	T G - A P O B			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOB A versus B	2,50	1,79-3,50	0,000	S
APOB B versus C	1,80	1,38-2,34	0,000	S
APOB A versus C	25,95	13,71-49-79	0,000	S

Tabla 109

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen TG elevados(A) los que tienen APO B elevada (A versus APO B normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen TG normales (B) los que tienen APO B normal(B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen TG elevados(A) los que tienen APO B elevada (A) versus APO B baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de TG

PERCENTILES	TG (mg/dl)	APO B (mg/dl)
25	<50	<72
50	50 - 93	72 - 95
75	>93	>95

*** Los escolares con valores de apoproteína B elevados tienen más veces (2,50) Triglicéridos elevados que escolares con valores de apoproteína B normales y más veces (25,95) que escolares con valores de apoproteína B bajos.**

*** Los escolares con valores de apoproteína B normales tienen más veces (1,80) valores normales de Triglicéridos que escolares con valores bajos de apoproteína B.**

ASOCIACION TRIGLICERIDOS - ACIDO URICO

	T G - A C I D O U R I C O			
	OR	ICO(95%)	P	SE
AU A versus B	1,79	0,91-3,52	0,099	NS
AU B versus C	1,11	0,67-1,84	0,744	NS
AU A versus C	6,69	2,29-20,51	0,000	S

Tabla 110

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen TG normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de TG

PERCENTILES	TG (mg/dl)	AU (mg/dl)
25	<50	<2,3
50	50 - 93	2,3 - 3,7
75	>93	>3,7

* Los escolares con valores de ácido úrico elevados tendrán 6,69 más veces los triglicéridos elevados que los escolares con valores de ácido úrico bajos.

* Los grupos AB y BC no son significativos.

ASOCIACION TRIGLICERIDOS - INDICE DE QUETELET

	TG - INDICE DE QUETELET			
	OR	ICO(95%)	P	SE
IQ A versus B	1,82	1,53-2,15	0,000	S
IQ B versus C	1,32	1,10-1,60	0,003	S
IQ A versus C	4,30	3,27-5,66	0,000	S

Tabla 111

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: ODD ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen TG normales (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen TG elevados (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de TG

PERCENTILES	TG (mg/dl)	INDICE QUETELET (Kg/m2)
25	<50	<16,44
50	50 - 93	16,44 - 21,11
75	>93	>21,11

* Los escolares con Índice de Quetelet elevado tendrán más veces elevadas (1,82) las cifras de triglicéridos que los escolares con Índice de Quetelet normal y más veces elevadas (4,30) que los escolares con Índice de Quetelet bajo

* Los escolares con Índice de Quetelet normal tendrán 1,32 más veces normal las cifras de triglicéridos que los que tengan el Índice de Quetelet bajo.

ASOCIACION GLUCOSA - APOPROTEINA A

	G L U C O S A - A P O A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOA A versus B	0,91	0,70-1,17	0,477	NS
APOA B versus C	0,61	0,31-1,17	0,147	NS
APOA A versus C	0,55	0,26-1,15	0,121	NS

Tabla 112

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen GL elevada (A) los que tienen APO A elevada (A) versus APO A normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen GL normal (B) los que tienen APO A normal (B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen GL elevada (A) los que tienen APO A elevada (A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de GL

PERCENTILES	GLUCOSA (mg/dl)	APO A (mg/dl)
25	<72	<131
50	72 - 86	131 - 163
75	>86	>163

*** La asociación Glucosa - Apoproteína A no resultó significativa en ninguno de sus grupos.**

RESULTADOS

ASOCIACION GLUCOSA - ACIDO URICO

	GLUCOSA - ACIDO URICO			
	OR	ICO(95%)	P	SE
AU A versus B	1,66	1,01-2,72	0,046	S
AU B versus C	0,18	0,01-1,41	0,072	N
AU A versus C	0,28	0,01-2,64	0,437	NS

Tabla 113

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen GL elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen GL normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen GL elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de GL

PERCENTILES	GLUCOSA (mg/dl)	ACIDO URICO (mg/dl)
25	<72	<2,3
50	72 - 86	2,3 - 3,7
75	>86	>3,7

*** Los escolares con niveles de ácido úrico elevados tendrán más veces (1,66) niveles de glucosa elevados que los escolares con niveles normales de ácido úrico.**

*** Los grupos AB y AC no son significativos.**

ASOCIACION GLUCOSA - INDICE DE QUETELET

	GLUCOSA - I Q			
	OR	ICO(95%)	P	SE
IQ A versus B	1,16	1,02-1,31	0,020	S
IQ B versus C	1,23	1,08-1,40	0,001	S
IQ A versus C	1,52	1,27-1,83	0,000	S

Tabla 114

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen GL elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen GL normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen GL elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de GL

PERCENTILES	GLUCOSA (mg/dl)	INDICE QUETELET (Kg/m ²)
25	<72	<16,44
50	72 - 86	16,44 - 21,11
75	>86	>21,11

*** Los escolares con Indice de Quetelet elevado tendrán más veces elevadas (1,16) las cifras de Glucosa que los escolares con Indice de Quetelet normal y más veces elevadas (1,52) que los escolares con Indice de Quetelet bajo**

*** Los escolares con Indice de Quetelet normal tendrán 1,52 más veces normal las cifras de Glucosa que los que tengan el Indice de Quetelet bajo.**

RESULTADOS

ASOCIACION LIPOPROTEINA (a) - GLUCOSA

	L P A - G L U C O S A			
	OR	ICO(95%)	P	SE
GL A versus B	1,16	0,57-2,35	0,781	NS
GL B versus C	0,46	0,02-4,23	0,784	NS
GL A versus C	0,82	0,02-31,7	0,563	NS

Tabla 115

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C=menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) normal (B) los que tienen GL normal (B) versus GL baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen GL elevada (A) versus GL baja (C)

Y a la inversa GL frente a diferentes valores de LP(a)

PERCENTILES	LP(a) (mg/dl)	GL (mg/dl)
25	<5	<72
50	5 - 25	72 - 86
75	>25	>72

*** Las asociación lipoproteína(a) - glucosa no resulta significativa en ninguno de sus grupos.**

ASOCIACION LIPOPROTEINA (a) - APOPROTEINA A

	L P A - A P O A			
	OR	ICO(95%)	P	GS
APOA A versus B	0,96	0,39-2,33	0,920	NS
APOA B versus C	3,48	1,40-8,74	0.005	S
APOA A versus C	0,97	0,53-1,85	0,824	N

Tabla 116

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen APO A elevada(A) versus APO A normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) normal (B) los que tienen APO A normal (B) versus APO A baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen APOA elevada(A) versus APO A baja (C)

Y a la inversa APO A frente a diferentes valores de LP(a)

PERCENTILES	LP(a) (mg/dl)	APO A (mg/dl)
25	<5	<131
50	5 - 25	131 - 163
75	>25	>163

* Los escolares con apoproteína A normal tienen más veces normal (3,48) la lipoproteína (a) que los escolares con apoproteína A baja.

* Los grupos AB y AC no fueron significativos.

ASOCIACION LIPOPROTEINA(a) - APOPROTEINA B

	L P A - A P O B			
	OR	ICO(95%)	P	SE
APOB A versus B	1,15	0,54-2,47	0,831	NS
APOB B versus C	1,68	0,69-4,07	0,298	NS
APOB A versus C	7,14	1,50-38,5	0,009	S

Tabla 117

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen APO B elevada(A) versus APO B normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) normal (B) los que tienen APO B normal (B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen APO B elevada(A) versus APO B baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de LP(a)

PERCENTILES	LP(A) (mg/dl)	APO B (mg/dl)
25	<5	<72
50	5 - 25	72 - 95
75	>25	>95

* Los escolares con Apo B elevada tendrán más veces(7,14) Lp(a) elevada que los que tengan Apo B baja.

* Los grupos AB y BC no son significativos.

ASOCIACION LP(a) - ACIDO URICO

	L P A - A C I D O U R I C O			
	OR	ICO(95%)	P	GS
AU A versus B	0,83	0,31-2,17	0,847	NS
AU B versus C	2,66	1,06-6,73	0,037	S
AU A versus C	0,66	0,19-2,31	0,655	SN

Tabla 118

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de LP(a)

PERCENTILES	LP(A) (mg/dl)	AU (mg/dl)
25	<5	<2,3
50	5 - 25	2,3 - 3,7
75	>25	>3,7

* Los escolares con ácido úrico normal tienen más veces (2,66) Lp(a) normal que los escolares con ácido úrico bajo.

* Los grupos AB y AC no son significativos.

RESULTADOS

ASOCIACION LIPOPROTEINA (a) - INDICE DE QUETELET

	L P A - I Q			
	OR	ICO(95%)	P	SE
Q A versus B	0,72	0,32-1,61	0,493	NS
IQ B versus C	0,74	0,27-2,00	0,676	NS
IQ A versus C	0,62	0,18-2,13	0,571	NS

Tabla 119

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen LP(a) elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de LP(a)

PERCENTILES	LP(A) (mg/dl)	IQ (Kg/m ²)
25	<5	<16,44
50	5 - 25	16,44 - 21,11
75	>25	>21,11

La asociación Lipoproteína a con el Índice de Quetelet no es significativa en ninguno de sus grupos.

ASOCIACION APOPROTEINA A - APOPROTEINA B

	A P O A- A P O B			
	OR	ICO(95%)	P	GS
APOB A versus B	1,02	0,75-1,39	0,948	NS
APOB B versus C	1	0,73-1,37	0,954	NS
APOB A versus C	0,93	0,61-1,42	0,808	NS

Tabla 120

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen APOA elevada(A) los que tienen APOB elevada(A) versus APO B normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen APOA normal (B) los que tienen APO B normal(B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen APOA elevada(A) los que tienen APOB elevada(A) versus APO B baja (C)

Y a la inversa APO B frente a diferentes valores de APO A

PERCENTILES	APO A (mg/dl)	APO B (mg/dl)
25	<131	<72
50	131 - 163	72 - 95
75	>163	>95

*** No se ha hallado ninguna asociación significativa entre estas dos variables en ninguno de sus tres grupos.**

RESULTADOS

ASOCIACION APOPROTEINA A - ACIDO URICO

	A P O A - A C I D O U R I C O			
	OR	ICO(95%)	P	SE
AU A versus B	0,40	0,19-0,85	0,014	S
AU B versus C	0,70	0,35-1,38	0,342	NS
AU A versus C	0,16	0,06-0,42	0,000	S

Tabla 121

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen APO A elevada (A) los que tienen AU elevado(A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen APO A normal (B) los que tienen AU normal (B) versus AU bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen APO A elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de APO A

PERCENTILES	APO A (mg/dl)	ACIDO URICO (mg/dl)
25	<131	<2,3
50	131 - 163	2,3 - 3,7
75	>163	>3,7

*** Escolares con ácido úrico elevado presentan 0,40 veces Apo A elevada con respecto a escolares con ácido úrico normal y 0,16 veces con respecto a escolares con ácido úrico bajo.**

*** El grupo BC no fue significativo**

ASOCIACION APOPROTEINA A - INDICE DE QUETELET

	A P O A - I Q			
	OR	ICO(95%)	P	SE
IQ A versus B	0,85	0,62-1,17	0,347	NS
IQ B versus C	0,74	0,51-1,07	0,111	NS
IQ A versus C	0,23	0,15-0,35	0,000	S

Tabla 122

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen APO A elevada (A) los que tienen IQ elevado(A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen APO A normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen APO A elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de APO A

PERCENTILES	APO A (mg/dl)	IQ (kg/m ²)
25	< 131	< 16,44
50	131 - 163	16,44 - 21,11
75	> 163	> 21,11

*** Los escolares con Índice de Quetelet elevado tienen 0,23 veces elevada la APO A respecto a escolares con Índice de Quetelet bajo.**

RESULTADOS

ASOCIACION LIPROTEINA APO B - ACIDO URICO

	A P O B - A C I D O U R I C O			
	OR	ICO(95%)	P	SE
AU A versus B	1,46	0,83-2,58	0,208	NS
AU B versus C	1,11	0,59-2,11	0,844	NS
AU A versus C	1,07	0,47-2,47	0,992	NS

Tabla 123

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen APO B elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen APO B normal (B) los que tienen AU normal (B) versus APO B baja (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen APO B elevada (A) los que tienen AU elevado (A) versus AU bajo (C)

Y a la inversa AU frente a diferentes valores de APO B

PERCENTILES	APO B (mg/dl)	AU (mg/dl)
25	< 72	< 2,3
50	72 - 95	2,3 - 3,7
75	> 95	> 3,7

*** La asociación entre ambas variables no resultó significativa en ninguno de sus tres grupos.**

ASOCIACION APOPROTEINA B - INDICE DE QUETELET

	A P O B - I Q			
	OR	ICO(95%)	P	SE
IQ A versus B	1,40	1,05-1,88	0,021	S
IQ B versus C	0,59	0,42-0,82	0,001	S
IQ A versus C	1,14	0,74-1,76	0,591	NS

Tabla 124

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen APO B elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen APO B normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen APO B elevada (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de APO B

PERCENTILES	APO B (mg/dl)	IQ (kg/m ²)
25	< 72	< 16,44
50	72 - 95	16,44 - 21,11
75	> 95	> 21,11

* Los escolares con Indice de Quetelet elevado presentan más veces APO B elevada (1,40) que los escolares con Indice de Quetelet normal.

* Los escolares con Indice de Quetelet normal presentan 0,59 veces Apo B normal que los escolares con indice de Quetelet bajo.

ASOCIACION ACIDO URICO - INDICE DE QUETELET

	ACIDO URICO - IQ			
	OR	ICO(95%)	P	SE
IQ A versus B	2,89	1,70-4,94	0,000	S
IQ B versus C	1,26	0,70-2,26	0,492	NS
IQ A versus C	12,67	4,07-42,11	0,000	S

Tabla 125

A = mayor del percentil 75 ("elevada") B = entre percentil 25 y 75 ("normal") C = menor del percentil 25 ("baja")

OR: Odd Ratio

ICO: Intervalo de confianza.

P: Probabilidad de error

SE: Significación estadística

OR:

- 1) AB Expresa cuántas más veces tienen AU elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ normal (B)
- 2) BC Expresa cuántas más veces tienen AU normal (B) los que tienen IQ normal (B) versus IQ bajo (C)
- 3) AC Expresa cuántas más veces tienen AU elevado (A) los que tienen IQ elevado (A) versus IQ bajo (C)

Y a la inversa IQ frente a diferentes valores de AU

PERCENTILES	ACIDO URICO (mg/dl)	INDICE DE QUETELET (kg/m ²)
25	< 2,3	< 16,44
50	2,3 - 3,7	16,44 - 21,11
75	> 3,7	> 21,11

*** Los escolares con Índice de Quetelet alto tienen más veces (2,89) Acido úrico elevado que los que tienen Índice de Quetelet normal y 12,67 más veces que los que tienen Índice de Quetelet bajo.**

*** El grupo BC no fue significativo.**

TABAQUISMO.-

Actualmente el tabaquismo figura como la causa más importante de muerte prematura e incapacidad.

Junto con el cáncer de aparato respiratorio, bronquitis crónica, enfisema y otros padecimientos pulmonares obstructivos crónicos, el mayor riesgo, aisladamente considerado, debido al tabaquismo, es su papel en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.

Estudiamos la influencia del consumo de tabaco en un grupo de adolescentes sobre las diferentes variables consideradas como factores de riesgo.

El estudio se realizó en 586 escolares, 264 varones y 309 mujeres. Todos eran estudiantes de BUP procedentes de dos Institutos de Enseñanza Media, públicos, de la zona Norte de Madrid.

A todos ellos se les hizo contestar un cuestionario, sosteniendo posteriormente una entrevista personal. De los 586 escolares, 13 no contestaron.

		V A R O N E S		M U J E R E S	
		FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%
FUMADORES----	>	75	28,41	99	32,04
NO FUMADORES----	>	189	71,59	210	67,96
Total-----	>	264		309	

Tabla 126

El Número de fumadores de los 573 adolescentes encuestados asciende a un 30,36%, siendo más elevado en las mujeres adolescentes que en los varones. Valoramos los que fumaban más de 10 cigarrillos diarios.

**MEDIAS DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN FUMADORES
Y NO FUMADORES**

	No Fumadores casos = 399	Fumadores casos = 174	SE
PAS	118,13 \pm 12,4	118,60 \pm 11,0	ns
PAD	66,17 \pm 9,3	66,10 \pm 7,8	ns
CT	165,02 \pm 27,4	159,05 \pm 28,7	s
LDL-C	103,86 \pm 24,5	99,02 \pm 26,7	s
HDL-C	49,0 \pm 11,7	48,02 \pm 12,6	ns
TG	60,65 \pm 30,2	60,04 \pm 28,1	ns
GI	90,63 \pm 8,6	90,21 \pm 8,3	ns
APO A	137,13 \pm 21,4	139,02 \pm 22,3	ns
APO B	73,31 \pm 16,3	72,09 \pm 17,05	ns
AU	3,66 \pm 1,1	3,64 \pm 1,13	ns
IQ	12,56 \pm 1,6	12,57 \pm 1,3	ns

Tabla 127

No se observan diferencias significativas en los valores de las variables consideradas Factores de riesgo cardiovascular entre los grupos de Fumadores y no fumadores. Tan sólo el CT, LDL-C, HDL-C son más elevados en el grupo de No Fumadores pero los cocientes CT/HDL y LDL/HDL son similares.

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LA PAS

	PAS >75	PAS<75	Total
Fumadores	42 24,1%	132 75,9%	174 30,4%
No Fumadores	89 22,3%	310 77,7%	399 69,6%
Total	131 22,9%	442 77,1%	573

p= ns

Tabla 128

**** PAS >Percentil 75 - Fumadores 24,1%**
PAS >Percentil 75 - No Fumadores 22,3%

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LA PAD

	PAD>75	PAD<75	TOTAL
Fumadores	33 19,0%	141 81,0%	174 30,4%
No Fumadores	105 26,3%	294 73,7%	399 69,6%
Total	138 24,1%	435 77,9%	573

p = 0,05

Tabla 129

**** PAD >Percentil 75 - Fumadores 19,0%**
PAD >Percentil 75 - No Fumadores 23,9%

**** Es mayor el porcentaje de Fumadores con PAS elevada que el de No Fumadores, pero con la PAD sucede lo contrario.**

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE EL CT

	CT >75	CT <75	Total
Fumadores	35 20,1%	139 79,9%	174 30,3
No Fumadores	115 28,7%	286 71,3%	401 69,7%
Total	150 26,1%	425 73,9%	575

p = 0,05

Tabla 130

** CT > Percentil 75 - Fumadores 20.1%
CT > Percentil 75 - No Fumadores 28,7%

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LDL-C

	LDL-C >75	LDL-C <75	Total
Fumadores	37 21,3%	137 78,7%	174 30,3%
No Fumadores	118 29,5%	282 70,5%	400 69,7%
Total	155 27,0%	419 73,0%	574

p = 0.04

Tabla 131

** LDL-C > Percentil 75 - Fumadores 21,3%
LDL-C > Percentil 75 - No Fumadores 29,5%

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE HDL-C

	HDL-C <25	HDL-C >25	Total
Fumadores	35 20,1%	139 79,9%	174 30,3%
No Fumadores	70 17,5%	330 82,5%	400 69,7%
Total	105 18,3%	469 81,7%	574

p = ns

Tabla 132

**** HDL-C < Percentil 25 - Fumadores 20,1%**
HDL-C < Percentil 25 - No Fumadores 17,5%

**** Es mayor el porcentaje de No Fumadores con CT y LDL-C elevado que el de Fumadores.**
Pero es mayor el porcentaje de Fumadores con HDL-C disminuído.

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LOS TRIGLICERIDOS

	TG > 75	TG <75	Total
Fumadores	39 22,4%	135 77,6%	174 30,3%
No Fumadores	97 24,2%	304 75,8%	401 69,7%
Total	136 23,7%	439 76,3%	575

p = ns

Tabla 133

**** TG > Percentil 75 - Fumadores 22,4%**
TG > Percentil 75 - No Fumadores 24,2%

**** El porcentaje de No Fumadores con TG elevados es ligeramente superior al de los Fumadores.**

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LA GLUCOSA

	GL > 75	GL < 75	Total
Fumadores	34 19,5%	140 80,5%	174 30,4%
No Fumadores	97 24,4%	301 75,6%	398 69,6%
Total	131 22,9%	441 77,1%	572

p = ns

Tabla 134

**** GL > percentil 75 - Fumadores 19,5%**
GL > Percentil 75 - No Fumadores 24,4%

**** El Porcentaje de Fumadores con GL elevada es ligeramente menor que el de No Fumadores.**

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE EL ACIDO URICO

	AU > 75	AU < 75	Total
Fumadores	36 22,2%	126 77,8%	162 29,9%
No Fumadores	86 22,6%	294 77,4%	380 70,1%
Total	122 22,5%	420 77,5%	542

p = ns

Tabla 135

**** AU > Percentil 75 - Fumadores 22,2%**
AU > Percentil 75 - No Fumadores 22,6%

Los valores de Acido Urico en sangre no muestran prácticamente ninguna diferencia entre el grupo de Fumadores y el de No Fumadores.

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LA APOPROTEINA A

	APO A > 75	APO A < 75	Total
Fumadores	43 25,3%	127 74,7%	170 30,6%
No Fumadores	89 23,1%	297 76,9%	386 69,4%
Total	132 23,7%	424 76,3%	556

p = ns

Tabla 136

**** APO A > Percentil 75 - Fumadores 25,3%**
APO A > Percentil 75 - No Fumadores 23,1%

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE LA APO B

	APO B > 75	APO B < 75	Total
Fumadores	44 25,9%	126 74,1%	170 30,6%
No Fumadores	92 23,8%	294 76,2%	386 69,4%
Total	136 24,5%	420 75,5%	556

p = ns

Tabla 137

**** APO B > Percentil 75 - Fumadores 25,9%**
APO B > Percentil 75 - No Fumadores 23,8%

**** El porcentaje de fumadores con APO A y APO B elevadas es ligeramente superior que el de no Fumadores.**

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SOBRE EL INDICE DE QUETELET

	IQ >75	IQ <75	Total
Fumadores	46 26,4%	128 73,6%	174 30,5%
No Fumadores	93 23,4%	304 76,6%	397 69,5%
Total	139 24,3%	432 75,7%	571

p = ns

Tabla 138

**** IQ > Percentil 75 - Fumadores 26,4%**
IQ > Percentil 75 - No Fumadores 23,4%

**** El Porcentaje de Fumadores con Indice de Quetelet elevado es ligeramente superior al grupo de los No Fumadores.**

CORRESPONDENCIA DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA PATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS Y LOS ANTECEDENTES FAMILIARES.

Conociendo que la herencia de ciertos factores de riesgo cardiovasculares (FRC), como Obesidad, Diabetes, Hipertensión arterial e Hiperlipidemia, tienen un factor genético, investigamos la relación existente entre los FRC de nuestros escolares y los FRC presentes en sus familiares.

Para el estudio tuvimos en cuenta los familiares de primer grado, padres y hermanos del escolar.

Conocimos los antecedentes familiares mediante interrogatorio directo al padre o madre, en presencia física.

Los FRC familiares analizados fueron Hipertensión arterial (HTA), Hiperlipidemia (HL), Diabetes, Obesidad, Infarto de miocardio.

Comparando la asociación entre familiares con HTA, HI, Diabetes, Obesidad e Infarto de miocardio e hijos con Colesterol Total aumentado o normal, se obtiene los siguientes resultados:

RESULTADOS

RELACION ENTRE TENSION ARTERIAL DE LOS FAMILIARES Y EL CT DE LOS HIJOS

	Hijo con CT elevado	Hijo con CT normal	Total
Familiar hipertenso	1006 27,7%	2624 72,3%	3630 42,9%
Familiar normotenso	1083 22,4%	3743 77,6%	4826 57,1%
Total	2089 (24,7%)	6367 (75,3%)	8456

$p = 0,0000$ $OR = 1,33 (1,20 - 1,47)$

Tabla 139

* El porcentaje de hijos de familiares hipertensos con CT aumentado (27%) supera al de hijos de familiares normotensos con CT también aumentado (22,4%).

* Los hijos de hipertensos tienen más veces (1,33) el CT elevado que los hijos de normotensos.

RELACION ENTRE DIABETES DE LOS FAMILIARES Y EL CT DE LOS HIJOS

	Hijo con CT elevado	Hijo con CT normal	Total
Familiares Diabéticos	627 26,5%	1740 73,5%	2367 28,0%
Familiares normoglucémicos	1457 24,0%	4618 76,0%	6075 72,0%
Total	2084 (24,7%)	6358 (75,3%)	8442

$p = 0,01$ $OR = 1,13 (1,02 - 1,28)$

Tabla 140

* Es mayor el porcentaje de escolares con CT elevado y familiares DIABETICOS (26,5%) que el de escolares con familiares Normoglucémicos (24,0%).

* Los hijos de Diabéticos tienen más veces (1,13) el CT elevado que los hijos de normoglucémicos.

RELACION ENTRE OBESIDAD DE LOS FAMILIARES Y EL CT DE LOS HIJOS

	Hijo con CT elevado	Hijo con CT normal	Total
Familiares Obesos	579 26,5%	1607 73,5%	2186 25,9%
Familiares No obesos	1508 24,1%	4748 75,9%	6256 74,1%
Total	2087 (24,7%)	6355 (75,3%)	8442

$p = 0,02$ $OR = 1,13 (1,01 - 1,27)$

Tabla 141

- * Los hijos de familiares Obesos con CT elevado representan un 26,5%
- * Los hijos de familiares No Obesos con CT elevado representan un 24,1%
- * Los hijos de obesos tienen 1,13 más veces elevado el CT que los hijos cuyos familiares tienen peso normal.

RELACION ENTRE INFARTO DE LOS FAMILIARES Y EL CT DE LOS HIJOS

	Hijo con CT elevado	Hijo con CT normal	Total
Familiares Infartados	631 28,1%	1618 71,9%	2249 26,7%
Familiares no infarto	1456 23,5%	4730 76,5%	6186 73,3%
Total	2087 (24,7%)	6348 (75,3%)	8435

$p = 0,00000$ $OR = 1,27 (1,13 - 1,4)$

Tabla 142

- * Es mayor el porcentaje de escolares con CT elevado y familiares infartados (28,1%) que el de escolares con familiares con corazón normal (23,5%).
- * Los hijos de infartados tienen más veces (1,27) elevado el CT que los hijos de familiares con corazón normal.

RELACION ENTRE HIPERLIPIDEMIA DE LOS FAMILIARES Y CT DE LOS HIJOS

	Hijo con CT elevado	Hijo con CT normal	Total
Familiares con H.L.	859 28,9%	2118 71,1%	2977 35,2%
Familiares sin H.L.	1229 22,4%	4247 77,6%	5476 64,8%
Total	2088 (24,7%)	6365 (75,3%)	8453

$p=0,0000$ OR =1,4 (1,26 - 1,55)

Tabla 143

* El porcentaje de escolares con CT aumentado y familiares hiperlipémicos (28,9%) es superior al de escolares con CT elevado y familiares normolipémicos (22,4%).

* Los hijos de hiperlipemicos tienen más veces (1,4%) el CT aumentado que los hijos de normolipémicos.

RELACION ENTRE TABAQUISMO DE LOS FAMILIARES Y EL CT DE LOS HIJOS

	Hijo con CT elevado	Hijo con CT normal	Total
Familiares Fumadores	1748 24,1%	5493 75,9%	7241 85,9%
Familiares No fumadores	338 28,3%	855 71,7%	1193 14,1%
Total	2086 (24,7%)	6348 (75,3%)	8434

$p = 0,001$ OR = 0,8 (0,70 - 0,93)

Tabla 144

* Los hijos de familiares Fumadores con CT elevado representan un 24,1%

* Los hijos de familiares No fumadores con CT elevado representan un 28,3%

* El que los familiares sean fumadores no influye en los valores de CT de los hijos.

* Los hijos de fumadores tienen 0,8 más veces el CT elevado que los hijos de no fumadores.

RELACION ENTRE OBESIDAD DE LOS FAMILIARES Y OBESIDAD DE LOS HIJOS

	Hijo con IQ elevado	Hijo con IQ normal	Total
Familiares Obesos	708 31,2%	1562 68,8%	2270 25,9%
Familiares No Obesos	1552 24,0%	4927 76,0%	6479 74,1%
Total	2260 (25,8%)	6489 (74,2%)	8749

p = 0,0000

OR = 1,44 (1,29 - 1,60)

Tabla 145

* Es mayor el porcentaje de escolares con Índice de Quetelet elevado y familiares obesos (31,2%) que el de escolares con Índice de Quetelet elevado y familiares con peso normal (24,0%).

* Los escolares cuyos familiares son obesos presentan 1,44 más veces obesidad que aquéllos cuyos familiares tienen peso normal.

RELACION ENTRE DIABETES DE LOS FAMILIARES Y LA GLUCEMIA DE LOS HIJOS

	Hijo con GL elevada	Hijo con GL normal	Total
Familiares Diabéticos	184 7,7%	2199 92,3%	2383 28,1%
Familiares No Diabét.	369 6,1%	5728 93,9%	6097 71,9%
Total	553 (6,5%)	7297 (93,5%)	8480

p = 0,005

OR = 1,3 (1,08 - 1,57)

Tabla 146

* Los hijos de familiares Diabéticos con GLUCEMIA elevada representan un 7,7%

* Los hijos de familiares Normoglucémicos con GLUCEMIA elevada representan un 6,1%

* Los hijos de familiares diabéticos tienen más veces (1,3) GLUCEMIA elevada que los hijos de normoglucémicos.

**RELACION ENTRE HIPERTENSION ARTERIAL DE LOS FAMILIARES
Y TENSION ARTERIAL DE LOS HIJOS**

	Hijo con TA elevada	Hijo con TA Normal	Total
Familiares hipertensos	463 12,4%	3275 87,6%	3738 42,8%
Familiares Normotensos	573 11,5%	4427 88,5%	5000 57,2%
Total	1036 11,9%	7702 88,1%	8738

p = ns

Tabla 147

*** El porcentaje de hijos con TA elevada hijos de Hipertensos es ligeramente superior al de hijos con familiares normotensos.**

NIVEL SOCIOECONOMICO.-

Constituye el nivel socioeconómico una variable de gran importancia en epidemiología.

Como Friedman dice (300), la posición socioeconómica o clase social es un concepto nebuloso, pudiendo medirse por la ocupación o ingresos del cabeza de familia, por su nivel educacional o residencia, en términos de valor y comodidades del hogar o unidad habitacional.

Muchas enfermedades muestran un gradiente distinto según las clases sociales, con tasas más altas en la clase socioeconómica más baja.

Pero por otro lado, la baja posición socioeconómica parece conferir una protección contra ciertas enfermedades.

Clasificamos a los escolares en cuatro status:

Clase alta, media alta, media baja y baja.

Para ello tuvimos en cuenta el nivel de estudio de los padres, el nivel de profesión y el tipo de vivienda. En cuanto a la profesión establecimos cinco categorías, según que tuvieran profesiones liberales (Médicos, abogados, etc), intermedias (ATS, aparejadores, etc), especializado no manual (administrativos, técnicos, etc), especializado manual y no especializado (jornalero, peón, etc).

INFLUENCIA DEL NIVEL SOCIOECONOMICO EN LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRC)

PERCENTILES	NIVEL SOCIOECONOMICO				TOTAL
	Alto (%)	Bajo (%)	Medio alto (%)	Medio bajo (%)	
PAS >75	11,4 ^A	11,1 ^A	14,2 ^A	10,6 ^A	8103
PAD >75	18,3 ^C	21,2 ^C	16,9 ^C	19,5 ^C	8103
CT >75	21,0 ^A	24,8 ^A	20,4 ^A	29,0 ^A	7816
LDL-C>75	20,1 ^{NS}	22,4 ^{NS}	28,4 ^{NS}	23,5 ^{NS}	2255
HDL-C<5	17,3 ^{NS}	34,7	7,1	40,8	2310
TG >75	28,4 ^A	20,5 ^A	33,9 ^A	17,1 ^A	3646
GL >75	5,2 ^A	7,4 ^A	3,9 ^A	8,4 ^A	7857
Lp(a)>75	23,1 ^{NS}	20,3 ^{NS}	15,4 ^{NS}	29,2 ^{NS}	204
APO A<5	11,8 ^D	33,8 ^D	5,9 ^D	48,5 ^D	1444
APO B>75	17,2 ^{NS}	20,9 ^{NS}	27,2 ^{NS}	22,4 ^{NS}	1442
AU >75	17,1 ^{NS}	24,3 ^{NS}	20,8 ^{NS}	23,0 ^{NS}	425
IQ >75	26,1 ^A	23,8 ^A	27,6 ^A	20,2 ^A	8127

Tabla 148

A= <0,001; B= <0,005; C= <0,01; D= <0,05

* El porcentaje de PAS, TG e IQ elevados es mayor en los escolares con status socioeconómico alto y medio alto.

* El porcentaje de PAD, CT, GL elevados y C-HDL menor del percentil 5 es mayor en los escolares pertenecientes a un status socioeconómico bajo y medio bajo.

* El porcentaje de APO A menor del percentil 5 es mayor en los escolares pertenecientes a un status socio-económico bajo y medio bajo. Concordante con colesterol HDL.

* Uniendo las dos clases medias, alta y baja en una, es precisamente ella, la media, la más afectada en cuanto a porcentajes de mayores valores de las diferentes variables de riesgo.

MEDIAS DE VARIABLES PARA CADA CATEGORIA DE NIVEL SOCIOECONOMICO

VARIABLES	NIVEL SOCIOECONOMICO			
	Alto	Bajo	Medio alto	Medio Bajo
PAS	111,09 \pm 12,4 ^A	108,77 \pm 13,0 ^A	111,65 \pm 13,0 ^A	108,87 \pm 12,5 ^A
PAD	59,96 \pm 7,1 ^B	60,51 \pm 7,3 ^B	59,97 \pm 6,9 ^B	59,91 \pm 7,4 ^B
CT	170,19 \pm 30,2 ^A	170,03 \pm 36,3 ^A	168,62 \pm 30,3 ^A	173,94 \pm 35,6 ^A
LDL-C	115,32 \pm 30,6 ^A	117,37 \pm 33,9 ^A	126,24 \pm 29,0 ^A	120,58 \pm 31,9 ^A
HDL-C	56,42 \pm 15,8 ^D	56,45 \pm 14,2 ^D	56,59 \pm 13,6 ^D	56,03 \pm 14,0 ^D
TG	80,28 \pm 41,0 ^A	72,38 \pm 33,7 ^A	83,85 \pm 37,4 ^A	70,55 \pm 32,6 ^A
GL	78,71 \pm 10,6 ^A	81,42 \pm 13,6 ^A	77,74 \pm 10,4 ^A	81,72 \pm 12,8 ^A
LP(a)	15,30 \pm 12,2 ^{NS}	17,52 \pm 18,6 ^{NS}	15,92 \pm 18,0 ^{NS}	21,05 \pm 21,1 ^{NS}
APO A	149,87 \pm 23,5 ^{NS}	145,29 \pm 21,8 ^{NS}	148,43 \pm 21,2 ^{NS}	147,78 \pm 23,9 ^{NS}
APO B	80,80 \pm 16,3 ^D	83,25 \pm 19,5 ^D	86,84 \pm 19,3 ^D	84,35 \pm 18,1 ^D
AU	3,09 \pm 1,0 ^{NS}	3,14 \pm 1,2 ^{NS}	3,10 \pm 1,2 ^{NS}	3,04 \pm 1,0 ^{NS}
IQ	19,19 \pm 3,2 ^A	18,93 \pm 3,3 ^A	19,34 \pm 3,4 ^A	18,65 \pm 3,1 ^A

Tabla 149

A= <0,001; B= <0,005; C= < 0,01; D= 0,05

* Los valores medios más elevados de PAS, CT, LDL-C, HDL-C, TG, GL, Lp(a), Apo B, IQ los presentan clase media alta y media baja.

* La Apo A presenta sus valores medios más elevados en el status social alto y la PAD y AU el status social bajo.

ESTUDIO MULTIVARIANTE POR REGRESION LOGISTICA

Para el estudio multivariante, se seleccionó un grupo homogéneo entre las variables Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica, Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL, tomadas como variables Dependientes y Triglicéridos, Glucosa, Talla, Peso, Indice de Quetelet, Colesterol total/LDL, LDL/HDL, Nivel socioecoómico, Edad, Sexo, tomadas como variables Independientes.

Para la Presión arterial se definió el riesgo a partir de valores por encima o igual al percentil 90 de acuerdo con los percentiles obtenidos de: Report of the second Task Force on Blood Pressure control in children (249).

Para los Lípidos y Triglicéridos, el riesgo se definió a partir de valores iguales ó por encima del percentil 95 de acuerdo con los datos obtenidos de "Lipid Research Clinics". Para el colesterol HDL se consideró riesgo por debajo del percentil 10.

Para los cocientes colesterol total/ colesterol HDL y Colesterol total /colesterol LDL se estipularon los valores iguales ó mayores de 4, 5 y 2, 2 mg/dl, respectivamente.

En peso, talla e Indice de Quetelet se estableció el punto de corte en el percentil 90 de acuerdo con las Curvas y Tablas de Crecimiento del Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo (Fundación Orbegozo).

Las edades se codificaron en cinco grupos separados por sexos:

G1 - 2-5 años de edad

G2 - 6-9 años de edad

G3 - 10-12 años de edad

G4 - 13-15 años de edad

G5 - 16-20 años de edad

RESULTADOS

El status socioeconómico (NSE) se codificó en cuatro grupos:

A - NSE alto

MA - NSE medio alto

MB - NSE medio bajo

B - NSE bajo

RESULTADOS:

ANALISIS MULTIVARIANTE POR REGRESION MULTIPLE TOMANDO COMO VARIABLE
DEPENDIENTE LA PAS

Variable independiente	Coefficiente	Odd ratio	ICO (95)	P
Sexo	-0,296	0,744	0,593 - 0,932	0,01
Glucosa	0,267	1,31	1,03 - 1,66	0,02
Indice Quetelet	0,945	2,57	2 - 3,30	0,0000

Tabla 150

ajuste 0,850

* El sexo femenino presenta una asociación inversa con la PAS. Es un factor protector para la PAS elevada respecto al sexo masculino.

* La glucosa y el Indice de Quetelet igual o mayor al percentil 90 son predictores de PAS elevada. En el caso del Indice de Quetelet aumenta en 2,57 veces esta posibilidad.

ANALISIS MULTIVARIANTE POR REGRESION MULTIPLE TOMANDO COMO VARIABLE
DEPENDIENTE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

Variable independiente	Coefficiente	Odd ratio	ICO (95%)	P
Sexo	-0,809	0,445	0,290 - 0,683	0,0002
Edad				0,03
2-5	-1.044	0,352	0,165 - 0,750	
6-9	-1.166	0,312	0,148 - 0,750	
10-12	-1.001	0,368	0,175 - 0,773	
13-15	-1.099	0,333	0,149 - 0,745	
Trigliceridos	0,749	2,21	1,25 - 3,90	0,005
Indice Quetelet	0,728	2,07	1,35 - 3,18	0,000

tabla 151

ajuste 0,762

- * El sexo femenino con respecto al masculino se asocia inversamente. Los varones, pues, presentan más probabilidad de ser hipertensos que las mujeres.
- * Conforme aumenta la edad, disminuye el valor predictivo de PAD elevada.
- * Los escolares con triglicéridos con valores iguales ó por encima del percentil 95 tienen 2,21 veces más probabilidad de ocasionar PAD elevada que los escolares con Triglicéridos normales.
- * El Indice de Quetelet elevado duplica la probabilidad de ocasionar PAD elevada respecto al Indice de Quetelet normal.

RESULTADOS

ANALISIS MULTIVARIANTE POR REGRESION MULTIPLE TOMANDO COMO VARIABLE DEPENDIENTE HDL-C

Variable independiente	Coficiente	Odd ratio	ICO (95%)	P
Peso	0,692	2	1,46 - 2,74	0,0000
CT/HDL-C	2,206	9,08	6,65 - 12,4	0,0000
LDL-C/HDL-C	2,077	7,98	4,83 - 13,2	0,0000

ajuste 0,689

Tabla 152

* El aumento de peso igual o por encima del percentil 90 con respecto al peso normal, duplica la posibilidad de que los escolares tengan un HDL-C bajo (por debajo del percentil 10)

* Cuando la relación CT/HDL-C es igual ó mayor de 4,5 mg/dl, hay 9 veces más posibilidad de encontrar cifras de HDL-C bajas.

* Los valores de HDL-C bajos (por debajo del percentil 10) son 7,98 más frecuentes cuando el cociente LDL-C/HDL-C es elevado (superior a 2,2, mg/dl).

ANALISIS MULTIVARIANTE POR REGRESION MULTIPLE TOMANDO COMO VARIABLE DEPENDIENTE LDL-C

Variable independiente	Coficiente	Odd ratio	ICO (95%)	P
Edad				0,0000
2-5 años	-1,026	0,358	0,218 - 0,588	
6-9 años	-1,155	0,315	0,193 - 0,515	
10-12 años	-1,922	0,146	0,0876 - 0,244	
13-15 años	-1,702	0,182	0,107 - 0,311	
Indice Quetelet	-3,291	0,720	0,542 - 0,956	0,02
CT/HDL-C	1,423	4,15	3,09 - 5,58	0,0000
LDL-C/HDL-C	1,935	6,93	5,42 - 8,86	0,0000

ajuste 0,708

Tabla 153

* La predicción de LDL-C elevado es mayor cuanto menor es la edad.

* El Indice de Quetelet muestra un factor protector con el LDL-C. La magnitud de asociación es pequeña (0,720).

* Los cocientes CT/HDL-C (>4,5) y LDL-C/HDL-C (>2,2) elevados son buenos predictores de LDL-C elevado.

La relación CT/HDL-C superior a 4,5 mg/dl hace 4,15 veces más probable que el LDL-C sea elevado y el cociente LDL-C/HDL-C lo hace 6,93 más veces elevado.

* Existe una buena asociación entre los parámetros antropométricos (**peso, talla e Índice de Quetelet**) y la **Presión arterial**, siendo el peso el que mejor se correlaciona. La elevación de los mismos por encima del percentil 75 hace 3 y 4 veces más posible la elevación de la PAS y cerca de tres veces la de la PAD.

* Se observa correlación poco intensa entre **Presión arterial, lípidos y glucosa** y no significativa con **ácido úrico (au)**.

* Los coeficientes de asociación (Odd ratio) de la PAS con los parámetros antropométricos son siempre superiores a los de la PAD.

* En el estudio de regresión múltiple, se comprueba que solamente con el **Índice de Quetelet, sexo y glucosa** de un escolar se asocia significativamente la PAS, y la PAD, sólo con el **sexo, edad, triglicéridos e índice de Quetelet**.

* El colesterol total y el status socioeconómico no mostró asociación con ninguna variable en el estudio de regresión múltiple.

* El **colesterol LDL y colesterol HDL** muestran muy buena asociación con el **colesterol total** en el análisis bivalente, especialmente el C-LDL. Pero en el análisis multivariante son los cocientes **colesterol total/HDL y colesterol LDL/HDL** los mejores predictores del HDL y LDL.

El C-HDL se asocia inversamente con **peso, Índice de Quetelet y triglicéridos**.

* La **Apo A** muestra una buena asociación con HDL-C y algo menor con CT. Su asociación es inversa con PAS, PAD, TG, CT/HDL, LDL/HDL, peso y talla.

* La **APO B** muestra muy buena asociación con CT, LDLC, TG, CT/HDL, LDL/HDL, e inversa con peso y talla.

RESULTADOS

* El **ácido úrico** se asocia significativamente con la **edad, peso, talla e Índice de Quetelet** y muestra asociación no significativa con **PAS** y **TG** e inversa con **colesterol total, HDL y LDL**.

* La **edad** muestra asociación con **talla, peso, IQ, PAS, PAD ,ácido úrico**.
El el análisis multivariante con la **PAD, y LDL**.

VI. DISCUSSION

6. DISCUSION

6.1. ANALISIS DE LOS ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Existe la convicción de que la única forma de reducir substancialmente la cuota de la enfermedad aterosclerótica es atacar a sus precursores constitucionales y ambientales mucho antes de que ocurran los síntomas.

En 1965, Reisman (232) mencionó una probable responsabilidad pediátrica en la prevención de la aterosclerosis.

Se ha demostrado el progreso aparente que va de la banda grasosa a la placa fibrosa y los incrementos sustanciales en estos cambios a la mitad de la niñez y de nuevo durante la segunda o tercera décadas de la vida (233-236).

Pués bien, si la génesis de la aterosclerosis está en la niñez, la identificación de un subconjunto de la población pediátrica de alto riesgo para la aterosclerosis podría hacer posible la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

6.2. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Conscientes, pues, de la importancia que para el desarrollo de la cardiopatía coronaria en el adulto, tiene la prevención que se realice en edades pediátricas y aceptando que el nivel de colesterol de los niños españoles había aumentado alarmantemente e incluso superaba al de los niños norteamericanos y, también, a los del Norte y Centro de Europa, para estabilizarse posteriormente, a mediados de los años 80, el interés de los resultados obtenidos en nuestro estudio radica en conocer los valores de las diferen-

tes variables predictoras de aterosclerosis en función de la edad, sexo, peso y talla. Analizar la asociación entre los diferentes factores de riesgo y la influencia que sobre los mismos puedan ejercer los antecedentes familiares, tabaquismo y nivel socioeconómico.

Comparar nuestros resultados con otros estudios realizados dentro y fuera de nuestro país, y, finalmente, constatar la evolución de los principales factores de riesgo entre los años 86-92, periodo estudiado por nosotros, en la zona Norte de Madrid.

6.2.1. PRESION ARTERIAL

La importancia de la valoración desde edades pediátricas se debe a la posibilidad de que la hipertensión arterial esencial en el adulto puede comenzar en la infancia.

Los factores hereditarios y la maduración biológica marcan la evolución de los niveles tensionales en los individuos en periodo de crecimiento.

En nuestro estudio, los valores medios de PAS de nuestros escolares, agrupados por edades, oscilan entre $98,0 \pm 8,1$ y $121,4 \pm 12,9$ mm de Hg y entre $56,4 \pm 4,8$ y $65,1 \pm 8,8$ para la PAD (tablas 2,7).

La Presión arterial aumenta progresivamente con la edad y, aunque tiende a ser ligeramente inferior en el sexo femenino (tablas 172,173), es a partir de los 13 años de edad, cuando se establece entre ambos sexos una mayor diferencia, pues la Presión arterial de los varones experimenta en este momento un aumento superior al de las mujeres (figuras 5,6).

También aumenta la presión arterial con las variables antropométricas, peso, talla e Índice de Quetelet (figuras 1,2,3,4,7).

Esto podría sugerir una relación fisiológica entre crecimiento y Tensión arterial, pues es a partir de esta edad (13 años), cuando la diferencia entre talla y peso, masculi-

nos y femeninos, se hace ostensible (figura 7) (tablas 184,185).

No obstante, y teniendo en cuenta que ésto no es un fenómeno universal, se piensa que tal vez pueda haber una relación entre la maduración biológica y la tensión arterial.

Tengamos en cuenta que la maduración sexual ocurre antes en las niñas que en los varones.

Aunque se ha reforzado la relación entre la Hipertensión arterial (HTA) de los niños y adolescentes y la de los adultos no hay estudios de vigilancia prolongada como para determinar la historia natural de la enfermedad.

Y así, cuando consideramos el transporte anormal de Na como causa patogénica de la HTA primaria, el 50% de los niños normotensos, hijos de padres hipertensos tienen la anomalía (237) pero se requerirán 30 años ó más para determinar si la anomalía es precursora de la Hipertensión.

En el estudio realizado en Bogalusa (238), de 256 niños de raza blanca, con edades de 10 a 14 años, situados inicialmente en el quintil superior de Presión arterial, sólo el 38% permaneció dentro de esta categoría cuatro años más tarde.

Los niños con presiones más elevadas tienden a ser más altos y más desarrollados, con mayor secreción suprarrenal de andrógenos (239)(240).

6.2.1.1. PRESION ARTERIAL Y AGREGACION FAMILIAR

Van Hooft realizó en Holanda un estudio longitudinal entre los años 1975-1986 sobre 121 matrimonios y 180 hijos (241). Después de dividir el estudio en tres grupos:

DISCUSION

- Ambos padres Hipertensos
- Ambos padres Normotensos
- Un progenitor Hipertenso

no encontró diferencia entre los tres grupos.

Ello le llevó a la conclusión de que no había diferencias tensionales en hijos de 8-9 años, pero estas diferencias sí eran claras a los 20 años de edad, sugiriendo que la magnitud de la agregación familiar en los valores tensionales se incrementan durante la infancia y adolescencia.

Cuando los progenitores son dos personas normotensas, el riesgo de hipertensión para los hijos es de alrededor de 0,10.

Cuando uno de los padres es hipertenso, sube el riesgo de hipertensión en los hijos al 0,35.

Y si ambos padres son hipertensos el riesgo para los hijos llega al 0,50.

En el estudio que nosotros realizamos a nuestros escolares, el porcentaje de hijos de hipertensos con P.A elevada es ligeramente superior (12,4%) al de hijos con familiares normotensos (11,5%) (Tabla154).

**RELACION ENTRE HIPERTENSION DE LOS FAMILIARES
Y PRESION ARTERIAL DE LOS HIJOS**

	Hijo con PA elevada	Hijo con PA Normal	Total
Familiares hipertensos	463 12,4%	3275 87,6%	3738 42,8%
Familiares Normotensos	573 11,5%	4427 88,5%	5000 57,2%
Total	1036 11,9%	7702 88,1%	8738

p = ns

Tabla 154

6.2.1.2. PRESION ARTERIAL Y ACIDO URICO

La hiperuricemia es más frecuente en el hipertenso que en la población sana.

En 1.951 Gertler y colaboradores encontraron niveles medios de uricemia más altos en los varones jóvenes con cardiopatía coronaria.

En varios estudios se ha mostrado asociación estadística entre los valores elevados de Acido Urico e Hipertrigliceridemia. En el estudio Framingham (242) también se halló correlación entre Acido Urico y Presiones arteriales sistólica y diastólica.

En nuestro estudio hay una asociación (no significativa) de las presiones arteriales sistólica y diastólica - más la sistólica - con el ácido úrico (tabla 188 b)

Los escolares cuyos valores de ácido úrico en sangre se hallan por encima del percentil 75 tienen más veces (3,76) la PAS elevada y (2,95) la PAD, que los escolares

cuyo percentil de ácido úrico en sangre está en el percentil considerado normal (tablas 189 y 189 b) .

Es, precisamente, por encima de los 13 años, cuando las diferencias tensionales entre los dos sexos se hace mayor, cuando también son mayores las diferencias en los valores de ácido úrico entre los varones y las mujeres. (tablas 187, figuras 5,6,8).

CORRELACION (PEARSON) PRESION ARTERIAL
CON ACIDO URICO

	PAS	PAD	SE
AU	0,31	0,07	NS

Tabla 188 b

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica;
AU = ácido urico; SE = Significación estadística; NS = No significativo.

Asociación (Odd ratio) Presión Arterial / AcidoUrico
comparando percentil > 75 con percentil normal

	PAS	PAD
AU	3,76	2,95

Tabla 189 b

6.2.1.3. PRESION ARTERIAL Y TABAQUISMO

Los efectos del tabaco sobre las alteraciones de la presión arterial son variables.

La inhalación aguda del humo de tabaco se asocia con elevaciones de la presión arterial. Pero son muchos los estudios epidemiológicos, Seltzer, Berglund et al, Goldbourt et al (243-245) que muestran una relación inversa entre tabaquismo y Presión arterial.

Esta asociación inversa no es de carácter universal. Podría deberse al índice ponderal más bajo que suelen presentar los fumadores en la mayoría de las poblaciones.

En el estudio Framingham también encontraron esta asociación inversa aunque entre los fumadores de más de 40 cigarrillos las cifras de Presión arterial eran superiores a las de los no fumadores, lo cual parece ser dosis cigarrillo dependiente.

En nuestro estudio, no existen diferencias significativas entre el grupo de fumadores y no fumadores respecto a los valores medios de la Presión arterial (tabla 127).

6.2.1.4. PRESION ARTERIAL Y OBESIDAD

No se conoce el mecanismo preciso de la génesis de la presión arterial elevada, aunque está bien establecida la asociación epidemiológica entre obesidad e HTA. Becke y colaboradores (239) comprobaron que 80% de adolescentes obesos tienen valores altos de presiones sistólica o diastólica, además de que en 97% hubo cuatro o más de otros factores de riesgo: hipertrigliceridemia, disminución de HDL-C, hipercolesterolemia total, hipertensión sistólica o diastólica, antecedente familiar de coronariopatía.

Entre las particularidades de los obesos existe:

- Hiperactividad del sistema nervioso simpático, en tanto que el ayuno produciría una supresión del tono simpático y disminución de los niveles de adrenalina.
- Mayor sensibilidad a la sal
- Hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina.

En los niños, la obesidad, en general, se asocia con grados más altos de presión aunque se da el caso de que niños que son delgados y que se hallan en los límites su-

periores de presión arterial son más propensos a permanecer en ese nivel alto que los niños obesos.

Aún siendo mayor la incidencia de HTA en adultos de raza negra, se da el caso curioso que la presión de los niños sanos de raza negra no es mayor que la de los niños sanos de raza blanca, pudiendo incluso ser menor (246). Tal vez la razón de la mayor incidencia de HTA en adultos de raza negra se deba buscar en factores activos una vez pasada la adolescencia o pueda deberse a que tengan una más larga incubación.

La relación entre peso corporal y PA comienza ya en la niñez. En el estudio de Bogalusa (247) se encontró una buena correlación entre la masa corporal y estatura con la PA en un estudio realizado a 3500 niños entre 5 y 14 años de edad, resultando predictivo del cambio de la PA con la edad.

También se observa una estrecha relación entre las variables antropométricas y la PA en un estudio realizado en la ciudad de Torrejón de Ardoz (Madrid) en 2947 escolares de 6 a 18 años de edad (248).

En nuestro estudio, la Presión arterial tanto sistólica como diastólica, muestra como hemos expuesto anteriormente, una buena correlación con las variables antropométricas, siendo el Peso el parámetro que presenta una mayor magnitud de asociación (4,82 con PAS y 2,71 con PAD) (tablas 155,156).

Los valores medios de PAS son ligeramente superiores en mujeres y varones con sobrepeso, destacando el grupo de 6-9 años de edad en mujeres. Respecto a la Diastólica, exceptuando el grupo de 2-5 años de edad, también muestra valores ligeramente superiores en escolares con sobrepeso (tablas 157,158).

CORRELACION (PEARSON) PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA CON VARIABLES ANTROPOMETRICAS		
	PAS	PAD
PESO	0,59**	0,39*
TALLA	0,56*	0,34*
INDICE QUETELET	0,49**	0,32**

Tabla 155

ASOCIACION (ODD RATIO) ENTRE PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA Y VARIABLES ANTROPOMETRICAS COMPARANDO PERCENTILES >75 CON PERCENTILES NORMALES (25-75)		
	PAS	PAD
PESO	4,82	2,71
TALLA	4,20	2,25
INDICE QUETELET	3,30	2,61

Tabla 156 * = $p < 0,005$; ** = $p < 0,05$

MEDIAS PAS Y PAD EN ESCOLARES CON Y SIN SOBREPESO VARONES				
Edad	PAS	DE	PAD	DE
2-5 IQ>75	100,6*	7,8	56,1	5,1
IQ≤75	98,14	7,1	56,5	4,7
6 - 9 IQ>75	107,2*	11,0	58,6*	6,6
IQ≤75	102,6	8,7	57,4	6,2
10-12 IQ>75	116,3*	9,9	61,3*	6,4
IQ≤75	108,9	10,2	59,0	6,4
13-15 IQ>75	120,9*	12,4	64,0*	8,1
IQ≤75	115,3	12,3	61,4	6,8
16-20 IQ>75	126,6*	14,5	67,4	9,6
IQ≤75	119,9	12,0	63,7	8,4

Tabla 157 * = $p < 0,001$

MEDIAS PAS Y PAD EN ESCOLARES CON Y SIN SOBREPESO. MUJERES					
Edad		PAS	DE	PAD	DE
2-5	IQ>75	98,7	8,7	57,0	5,9
	IQ≤75	97,7	7,9	57,1	5,6
6-9	IQ>75	106,4*	10,3	58,7*	5,2
	IQ≤75	77,7	8,8	56,9	5,4
10-12	IQ>75	114,0*	10,9	61,5*	7,6
	IQ≤75	108,7	10,2	59,3	5,8
13-15	IQ>75	116,9*	11,2	63,5*	7,3
	IQ≤75	113,7	11,5	61,4	6,9
16-20	IQ>75	118,2*	12,8	67,4*	9,6
	IQ≤75	114,1	11,3	63,7	8,4

Tabla 158

* = $p < 0,001$; Pas = presión arterial sistólica; Pad = presión arterial diastólica;
DE = desviación estándar

6.2.1.5 COMPARACION DE LA PRESION ARTERIAL EN EL ESTUDIO REALIZADO EN EL CARLOS III EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OTROS ESTUDIOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Comparando los valores medios obtenidos en nuestro estudio con los valores medios publicados por la Segunda Task Force en E.E.U.U. y un Pool de 15 estudios españoles realizados en el año 89 (249)(250), podemos observar bastante semejanza entre las valores de nuestro estudio y los valores del Pool nacional respecto a la Presión sistólica y algo menores nuestros valores para la presión diastólica.

Sin embargo, y con respecto al estudio realizado por la Task Force, nuestros valores y los del Pool nacional, están 5 mm por encima del americano para la PAS, igualándose, prácticamente entre los 16 y 18 años de edad.

Respecto a la Presión arterial diastólica, los valores entre 13 y 15 años de edad

son sensiblemente inferiores los de nuestros escolares con relación a los escolares americanos (figuras 9, 10, 11, 12).

Las edades inferiores a 13 años no nos es posible compararlas ya que mientras nosotros valoramos el 5º ruido de Korotkoff, ellos valoran el 4º ruido.

También son nuestras presiones sistólicas superiores a las obtenidas en el estudio realizado en Fuenlabrada en las edades comprendidas entre 7 y 13 años igualándose posteriormente (293).

La presión arterial diastólica, sin embargo, es 5- 10 mm Hg más elevada en el estudio de Fuenlabrada que en el nuestro y los dos citados anteriormente.

El porcentaje de escolares estudiados por nosotros que superan la cifra de 130 mm de Hg para la presión arterial sistólica es de un 3,8% siendo algo más elevado en los varones (4,8%) que en las mujeres (2,4%).

En cuanto a la Presión arterial diastólica, tan sólo un 0,2% superan la cifra de 90 mm de Hg.

6.2.1.6. PRESION ARTERIAL Y LIPEMIA

Los valores elevados de presión sanguínea y anomalías lipídicas se consideran factores de riesgo separados e independientes, aunque su efecto puede ser especialmente grave cuando coexisten en la misma persona.

Aunque en estudios epidemiológicos de poblaciones numerosas de niños no se ha comprobado una correlación significativa de la presión sanguínea con la colesterolemia, muchos estudios en adultos hacen suponer relaciones más sutiles, el llamado "fenotipo de riesgo múltiple" (251).

A pesar de que la Hipertensión y el C-LDL tienen una función sinergista en la

patogenia de la aterosclerosis, en muchos estudios epidemiológicos no se ha encontrado relación entre la colesterolemia total y la presión sanguínea.

Investigadores de Utah estudiaron a familias con hipertensión hereditaria. Se considera que en un subconjunto de estas familias hay hipertensión dislipémica. (252)

Estas anormalidades de la lipemia se definen como el aumento de triglicéridos o C-LDL, o bien la disminución del C-HDL.

En este subconjunto de familias con hipertensión hereditaria, habría dos fenotipos (254). En uno, la hipertensión se relaciona con aumento de los valores de C-LDL, y con densidad aumentada de las partículas LDL, junto con hiperinsulinemia. En el otro fenotipo, se encuentra hipertensión, obesidad, disminución del C-LDL y aumento de trigliceridemia e insulinemia.

Reaven ha demostrado la relación de la insulina, hipertensión y dislipemia (253).

Comparó a individuos hipertensos emparejados con normotensos del mismo índice de masa corporal. Los hipertensos tuvieron valores más bajos de C-HDL, mayor insulínemia en reposo y resistencia a la insulina también mayor

En nuestro estudio la Presión arterial tanto sistólica como diastólica muestran correlación con los parámetros lipídicos, siendo positiva para el colesterol y triglicéridos y negativa para HDL, LDL y LP(a) en el caso de la presión sistólica y positiva para colesterol, triglicéridos LP(a) y negativa con HDL y LDL en el caso de la presión diastólica (tabla 159).

Ambas presiones PAS y PAD se asocian positivamente con CT y TG con un Odd Ratio de 1,79 y 140, respectivamente, para el colesterol y de 1,34 y 2,03 para los tri-

glicéridos. Sin embargo, presentan un Odd ratio por debajo de la unidad (0,70 y 0,71), respectivamente, con el colesterol HDL (tabla 160). Ello justifica el papel protector del colesterol HDL.

CORRELACION (Pearson) ENTRE PRESIONES ARTERIALES Y LIPIDOS		
	PAS	PAD
triglicéridos	0,15*	0,08*
colesterol	0,01*	0,04*
colesterol HDL	-0,09**	-0,09**
colesterol LDL	-0,07**	-0,04**
Lp(a)	-0,06**	0,03**

Tabla 159

* = <0,01; ** = <0,05

ASOCIACION (Odd ratio) ENTRE PRESION ARTERIAL Y LIPIDOS COMPARANDO PERCENTILES > 75 CON PERCENTILES NORMALES (25 - 75)		
	PAS	PAD
trigliceridos	1,79	1,40
colesterol	1,34	2,03
colesterol HDL	0,70	0,71

Tabla 160

6.2.2. LIPIDOS

La enfermedad de las arterias coronarias es la mayor causa de muerte en la mayoría de los países industrializados, siendo el colesterol el principal factor de riesgo para la cardiopatía isquémica.

A través de numerosos estudios se ha llegado a la conclusión de que la hipercolesterolemia en los niños es el mayor antecedente de aterosclerosis en la edad adulta.

Cuando el nivel sérico de colesterol se reduce, también disminuye la incidencia de muerte por enfermedad coronaria.

Numerosos estudios epidemiológicos (255)(256), anatomopatológicos (194) y genéticos (257) confirman el precoz comienzo - primera década de la vida - del proceso aterosclerótico, avanzando gradualmente hasta la edad adulta, siendo las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria raras antes de la cuarta década de la vida, cuando la obstrucción arterial ha alcanzado un 70% ó más de la luz vascular.

Evidencia epidemiológica.

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles elevados de colesterol en los niños muestran una buena correlación con la incidencia de cardiopatía coronaria (CC) en el adulto (258).

Wynder y colaboradores estudiaron los niveles de CT y de C-HDL (255) en un numeroso grupo de niños de 16 países, encontrando niveles más bajos de CT en los niños de Nigeria, Italia, Grecia Japón y Kenia, niveles intermedios de los niños de E.E.U.U. Tailandia, Yugoslavia, Holanda y Alemania Occidental, correspondiendo los más elevados a los niños de Noruega y Finlandia.

Pues bien, esos patrones tienden a reflejar el porcentaje de mortalidad por CC en esos países.

Knuiman y colaboradores (258) estudian los niveles de CT y C-HDL de muchachos de 7 y 8 años pertenecientes a 16 países. Encuentran que la concentración sérica de CT es mucho menor en Africa Occidental y Pakistán, Filipinas, Hungría, Grecia y Portugal y mucho mayor en EEUU, Australia y resto de Europa, donde la enfermedad coronaria es más frecuente.

Nuevamente los niveles de CT estuvieron significativamente relacionados con los porcentajes de mortalidad por CC en el adulto en dichos países.

La mayor diferencia se observó en los niveles de C-LDL y no en los valores de C-HDL.

Los más elevados niveles de CT en los niños finlandeses y norteamericanos (259) desde los tres años de edad puede ser una buena razón que justifique la mayor mortalidad en adultos por CC.

Contrariamente, Farinaro (260) muestra unos niveles muchos más bajos (157 mg/dl) en estudios realizados en varias ciudades del sur de Italia donde la mortalidad por CC es muy baja.

Curiosamente, como se habría podido predecir por el cambio de dieta experimentado en Japón a partir de los años 80, el nivel de CT sérico de niños japoneses ha ido aumentando, aproximándose a los niveles de los E.E.U.U.

Evidencia anatomopatológica.

En autopsias practicadas a los jóvenes soldados americanos muertos en la guerra de Corea, Enos y colaboradores (233) demostraron que el 77% tenían en sus arteria co-

ronarias evidencia de lesiones ateroscleróticas. Mc Namara (194) demostró en las autopsias de los soldados americanos muertos en la guerra de Vietnam la presencia de lesiones ateroscleróticas, teniendo en un 5% al menos una obstrucción severa.

Recientemente, en un estudio realizado en Bogalusa, se encontraron placas fibrosas recubriendo la íntima de las arterias coronarias en, al menos, un tercio de los varones que murieron accidentalmente durante el seguimiento. En las jóvenes mujeres la evidencia de dichas placas fibrosas fue tan sólo ocasional.

Las autopsias de estos jóvenes que participaron en el estudio Bogalusa mostraron una estrecha relación entre las lesiones aórticas y los niveles en vida de CT y C-LDL, mientras que las lesiones de las arterias coronarias, de aparición posterior a las aórticas, se relacionaban positivamente con los niveles de Triglicéridos e inversamente con los niveles de C-HDL.

Evidencia Genética y Familiar

Son numerosas las investigaciones que se han ocupado de identificar la heredabilidad familiar y genética de los factores de riesgo.

Un 4% aproximadamente de los niños con niveles de CT por encima del percentil 95 se debe a herencia genética de Hipercolesterolemia Familiar (261).

La herencia es autosómica dominante. Los heterocigóticos (1:200 a 1:500) tienen la mitad de receptores para la LDL con respecto a un individuo normal, mientras que los homocigóticos (1 de cada 1000 niños) no presentan ningún receptor para las LDL.

El CT y C-LDL de los heterocigotos es dos ó tres veces superior a la normal, un porcentaje no superior al 10% presenta xantomas tendinosos durante la adolescencia,

pero rara vez ,angina de pecho.

Los homocigotos, con herencia de los dos genes paternos defectuosos no producen receptores para las LDL. La concentración sanguínea de C-LDL es de cuatro a seis veces superior a la normal. Generalmente desarrollan xantomas ya desde los cinco años de edad y a menudo presentan angina de pecho o infarto de miocardio en la segunda década de la vida (262).

6.2.2.1. CORRELACION EN EL TIEMPO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES PEDIATRICOS (Fenómeno Tracking).

La mayoría de los patrones bioquímicos, antropométricos, tensionales y de estilo de vida tienden a mantenerse desde la infancia hasta la edad adulta.

El grado de una determinada medida tiende a mantenerse en el mismo rango o percentil en edades adultas.

En consecuencia, las concentraciones a una edad temprana predicen las concentraciones futuras, ya que tienden a mantenerse en el mismo percentil.

Cuando los valores de los niños pequeños se encuentran en un percentil elevado, presentarán también valores elevados en la edad adulta.

Una valoración completa de estas relaciones necesitaría un largo seguimiento que comenzara en la infancia.

El estudio cardiológico de Bogalusa (263)(264), ha estudiado el fenómeno **tracking** durante un periodo de 12 años.

Bogalusa es una pequeña ciudad rural de 90.000 habitantes situada al Norte de N. Orleans. La población la componen un 40% aproximadamente de negros y un 60%

de habitantes de color blanco.

Los hábitos dietéticos de los niños de Bogalusa son similares a los del resto de la nación.

Los niños estudiados inicialmente en 1973-74 y nuevamente en 1984-1986 presentaron coeficientes de correlación para el CT de 0,46, mientras que para el C-LDL fue de 0,56.

Este mismo fenómeno también se observó para los niveles de altura y peso. Los niveles de CT sérico y C-LDL de los niños de 6 meses de edad muestran correlación positiva con los valores obtenidos a los 7, siendo mayor la asociación de valores a partir de un año de edad.

El 65% de los niños que se hallaban en el quintil más elevado de C-LDL al año de edad, permanecían en él a los siete años.

Rupturas de la persistencia del **Trackin** pueden deberse a cambios fisiológicos o sociales.

El estudio Muscatine, realizado en la ciudad de Iowa (265) realizó el seguimiento de 8909 niños durante un periodo de 6 años. El coeficiente de correlación a los 6 años de seguimiento era de 0,61. Los TG tenían un índice de correlación más bajo a los 4 años (0,44).

Posteriormente, y hasta la edad de 26-30 años de edad, realizó un seguimiento con 2446 personas de las que inicialmente había estudiado, encontrando que cuando en la edad infantil se estaba por encima del percentil 50 en el CT, el riesgo en la edad adulta era más alto; cuando los niveles de CT en el niño se hallaban en el percentil 90, el riesgo en la edad adulta era del 24 al 32%.

Los niveles, pues de CT en el niño eran fuertes predictores de los niveles de CT en el adulto, del C-LDL y de la relación LDL/HDL, pero no así del C- HDL. (266).

6.2.2.2. AGREGACION FAMILIAR

Los niveles de lípidos séricos suelen presentar agregación familiar (267-270). Mientras el genotipo de un individuo puede determinar un rango dentro del cual puede hallarse el fenotipo, los factores ambientales influyen en el fenotipo dentro de ese rango. Ambos, heredabilidad y entorno contribuyen en diversos grados al fenómeno de agregación familiar (270-273). El fenotipo está determinado, parte por el genotipo, parte por los factores ambientales. Las asociaciones entre hermanos carnales parece similar tanto en la raza blanca como en la negra (267).

Los factores socioeconómicos influyen en la agregación familiar del colesterol sérico, siendo más alta la correlación entre status socioeconómico más elevado, independientemente de la raza (273).

Mientras la heredabilidad juega un papel dominante en los niveles de C-LDL entre la raza **blanca** y entre los niveles de Triglicéridos en la raza **negra**, los factores ambientales son un determinante mayor del C-LDL en los **negros** y del C-HDL en los **blancos** (270).

Existe una gran correspondencia de niveles adversos de lipoproteínas entre los ascendientes de familias con historia de cardiopatía coronaria. Es frecuente observar niños con CT por encima del percentil 95 cuyos abuelos fallecieron de enfermedad coronaria (268)(274).

Sin embargo, la asociación entre niños con colesterolemia elevada y padres con

enfermedad coronaria puede no ser tan frecuente. Aquí, hay que tener en cuenta la edad de los padres: pueden ser demasiado jóvenes para haberse manifestado clínicamente la enfermedad coronaria (275)(276). Pero sí es frecuente la asociación entre niveles de CT elevado en los niños y factores de riesgo en los padres.

En nuestro estudio (tabla 161), el porcentaje de escolares cuyo nivel de Colesterol está por encima del percentil 75 (190 mg/dl) es mayor en aquellos cuyos familiares presentaban hipertensión arterial, infarto de miocardio e hiperlipidemia.

Algo menor es la asociación entre CT elevado de los escolares y familiares obesos o diabéticos. No existe ninguna asociación positiva entre niveles de CT elevado en los escolares y el tabaquismo familiar.

**ASOCIACION ENTRE NIVELES ELEVADOS DE CT EN LOS NIÑOS
Y FACTORES DE RIESGO EN LOS FAMILIARES**

Familiares	Colesterol hijos		SE
	>75 percentil	<75 percentil	
Hipertenso Normotenso	27,7% 22,4%	72,3% 77,6%	< 0,001
Diabéticos Normoglucémicos	26,5% 24,0%	73,5% 76,0%	< 0,001
Obeso No Obeso	26,5% 24,1%	73,5% 75,9%	< 0,01
Con Infarto Sin Infarto	28,1% 23,5%	71,9% 76,5%	<0,001
Hiperlipidemicos Normolipidemicos	28,9% 22,4%	71,1% 77,6%	<0,001
Fumadores No Fumadores	24,1% 28,3%	75,9% 71,7%	<0,001

Tabla 161

SE = significacion estadística

6.2.2.3. CAMBIOS EN LOS NIVELES LIPIDICOS: INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO DESARROLLO, SEXO Y EDAD.

No son frecuentes las anormalidades lipoproteicas debidas exclusivamente a errores congénitos de su metabolismo. Más bien se deben a interacciones genéticas individuales con factores ambientales, como múltiples estudios lo han corroborado. De ahí el interés por conocer los factores que influyen en los niveles lipoproteicos de los niños.

Niveles lipídicos en Recien Nacidos

La concentración de CT en el plasma del recién nacido (sangre del cordón umbilical) es aproximadamente de 65 mg/dl. Esa cifra es independiente de la raza, lugar de nacimiento, colesterolemia materna y concentración media de CT de los adultos de la población en que se nace, siendo además la proporción de C-HDL próxima al 50% del colesterol total sérico.

Al cabo de una semana de vida, el CT aumenta un 60% aproximadamente llegando a duplicarse entre los 4 y 6 meses de edad (277-280). La elevación de la cifra de colesterol después del nacimiento indica que el recién nacido responde al cambio de dieta.

La concentración de CT del recién nacido es aproximadamente la tercera parte de la cifra hallada en la sangre materna.

El feto se nutre de una alimentación muy baja en contenido de grasas. Las fuentes nutricionales primarias para el feto son aminoácidos, glucosa y pequeñas cantidades de ácidos grasos. El transporte placentario de CT y TG es mínimo.

Poco después del nacimiento se introduce una alimentación alta en calorías, CT

y grasas saturadas, lo que dará lugar a un incremento del CT sérico a expensas de un aumento del C-LDL.

Niveles lipídicos en la Infancia.

Los perfiles lipoproteicos experimentan un considerable cambio en dos momentos del desarrollo:

Del nacimiento a los dos años de edad

Durante la maduración sexual.

Pero el cambio más importante en las lipoproteínas séricas sucede en el primer año de vida, para aproximarse, a los dos años de vida el CT sérico a los valores de los jóvenes adultos.

En niños normales, principalmente durante el primer mes, se observan dificultades en la digestión y absorción de ciertas grasas (las saturadas), pudiendo ser ésta la razón de los bajos niveles en los neonatos del Colesterol conteniendo lipoproteína B.

La actividad de la lipasa pancreática aumenta progresivamente con la edad, pudiendo explicar este hecho el brusco aumento de lipoproteínas conteniendo Apo B que se produce a los seis meses de edad (280).

Niveles Lipídicos en la Adolescencia

Durante la adolescencia suceden cambios dinámicos en los niveles de lipoproteínas séricas determinados por el sexo y condición racial (281-283).

En este periodo el C-HDL disminuye evidentemente en varones adolescentes blancos, mientras en mujeres y hombres de raza negra la disminución es principalmente del C-LDL. Este comienza a aumentar en todos los grupos raciales y en ambos sexos durante la maduración sexual en tanto que el C-HDL disminuye en los adolescentes

varones de raza blanca.

El cambio más notable durante este periodo es el progresivo aumento de la relación LDL/HDL en varones blancos (281).

Por otra parte, aumenta el C-VLDL en todos los niños durante la pubertad y a diferencia de las niñas, en los varones continúa mostrando un aumento después de la maduración sexual.

Estos variaciones en los valores lipoproteicos que se dan durante la maduración sexual, serán las que establezcan los patrones de adultos con niveles elevados de C-VLDL y C-LDL y disminución de C-HDL en los varones, al contrario que en las mujeres. Por último, la relación C-HDL/Apo-1 disminuye marcadamente durante este periodo, reflejando una desproporcionada disminución de C-HDL, en relación a la Apoproteína A-1, en las partículas HDL (283).

El hecho de que los cambios desfavorables anteriores no se observen más que en la raza blanca, tiene importantes implicaciones clínicas para el futuro desarrollo de cardiopatía coronaria en hombres blancos.

Además, tanto la variabilidad individual en los niveles de lipoproteínas, como una marcada variación en la composición de las partículas lipoproteicas comienza en los niños (283)(284). Y así, un subgrupo de niños con un desproporcionado aumento de C-LDL puede significar un aumento de riesgo a causa de la heredabilidad y potencial aterogénico de dichas partículas LDL.

En el estudio que nosotros realizamos, la media de colesterol oscila entre $161,3 \pm 28,0$ y $176,3 \pm 34,3$ mg/dl. El colesterol total es más elevado en las mujeres que en los varones (tablas 12, 174).

Hasta la edad de 12 años aumenta en ambos sexos, pero, mientras en los varones experimenta un ligero descenso, a partir de los 13 años de edad, en las mujeres se eleva progresivamente, alcanzando los mayores valores entre 16 y 20 años. (figura 13).

El Colesterol-LDL presenta las cifras más elevadas entre 2 y 5 años de edad, superando, incluso, los valores alcanzados en la adolescencia. Su valor es semejante en ambos sexos, hasta la edad de 13 años en que las mujeres presentan valores ligeramente superiores. Sus valores medios se hallan entre $108 \pm 30,7$ y $135,8 \pm 40,7$ mg/dl (tablas 22, 176, figura 14).

Sin embargo, el colesterol- HDL, cuyos valores medios oscilan entre $50,7 \pm 12,6$ y $59,4 \pm 16,0$ mg/dl (tablas 17, 177), presenta cifras ligeramente superiores en los varones hasta la edad de 13 años, pero a partir de esta edad, se alteran los patrones entre ambos sexos , descendiendo en los varones y elevándose en las mujeres, alcanzando en éstas los valores más elevados entre 16 y 20 años de edad (figura 15).

Esta mayor disminución del colesterol HDL en los varones, está asociada con un aumento de los niveles plasmáticos de testosterona, haciendo que el colesterol sea más aterogénico en los varones que en las mujeres.

Este patrón diferencial en cuanto a los sexos sería el que mantuvieran hombres y mujeres hasta la edad de la menopausia en que los valores del C-HDL de la mujer se igualarían al de los varones, desapareciendo así el papel protector que la mujer posee en la edad fértil.

Respecto al colesterol VLDL y Triglicéridos, excepto entre 2-5 años de edad en que están más elevados en los varones, observamos niveles similares hasta los 15-16 años en que comienzan a disminuir en las mujeres mientras continúan elevándose en

los varones (figura 16).

El valor medio para el colesterol VLDL oscila entre $13,1 \pm 6,0$ y $17,5 \pm 8,5$ mg/dl y para los Triglicéridos, entre $65,6 \pm 30,3$ y $87,8 \pm 42,9$ mg/dl (tablas 27, 47).

6.2.2.4. COMPARACIONES CON OTROS ESTUDIOS NACIONALES E INTERNACIONALES

COLESTEROL

Nuestro estudio y el estudio Nicam (294), realizado en Madrid, también en la zona Norte, muestran unos patrones similares en varones, y ambos son similares al estudio americano AHF (295). El Carlos III presenta valores de colesterol inferiores al Nicam entre los 5 y 10 años de edad (figura 19) y, a su vez, el estudio americano AHF presenta valores inferiores a los dos estudios españoles citados (figuras 21 y 23). Respecto al colesterol en las mujeres, el estudio Carlos III y el americano AHF son similares hasta los trece años en que los escolares del Carlos III son más elevados que los del estudio americano (figura 22). El estudio Nicam presenta niveles más elevados que los escolares del Carlos III (figura 20) y del AHF americano, entre los tres y nueve años (figuras 24).

El Pool Nacional (296) presenta cifras más elevadas que el Carlos III (figuras 25, 26). En un estudio realizado en Navarra (297), los valores medios de colesterol tanto en mujeres como en varones son más elevados que los obtenidos en el Carlos III hasta la edad de 12-13 años en que prácticamente se igualan (figuras 17, 18).

Por grupos de edad, el patrón del Carlos III y los del estudio realizado en Fuenlabrada (298), son similares en ambos sexos, aunque ligeramente superiores las

medias obtenidas en los escolares del Carlos III. Ambos presentan un patrón ascendente hasta 10-14 años en que comienzan a descender en los varones y ascienden en las mujeres (figuras 27, 28, 29).

Comparados ambos, Fuenlabrada y Carlos III, con el Lipid Research Clinics Population Studies (L.R.C.P.) (299), estudio realizado por los americanos, los dos estudios españoles presentan valores medios bastante más elevados que el americano, descendiendo los valores en éste, en ambos sexos, a partir de los 5-9 años, mientras en los estudios españoles el descenso es mucho más tardío, en los varones, y, mientras los valores de las niñas de ambos estudios españoles presentan un patrón ascendente a partir de 5-9 años de edad, las niñas del estudio americano presentan una disminución del colesterol a partir de esta misma edad, al igual que ocurría con sus varones (figuras 27, 28).

COLESTEROL HDL

Los varones y mujeres del estudio americano, L.R.C.P. y del estudio realizado en el Carlos III presentan un patrón semejante, descendente desde los 5-9 años de edad, pero siendo la disminución del colesterol HDL, en ambos estudios, mucho más marcado en los varones que en las mujeres (figuras 33,34). Las medias obtenidas en el estudio americano L.R.C.P. son menores que las obtenidas en nuestro estudio.

Respecto a los estudios de Navarra (figuras 37, 38), Fuenlabrada (figuras 35, 36) y Pool nacional (figuras 39, 40), los patrones femeninos muestran diferencias siendo muy similares los masculinos. Los valores medios de colesterol HDL de nuestros escolares son más bajos que los de los otros estudios nacionales.

COLESTEROL LDL

Comparando los resultados obtenidos en el Carlos III con los obtenidos en el estudio americano L.R.C.P. (figuras 41, 42), se aprecian valores mucho más elevados en los escolares españoles de ambos sexos.

Los estudios comparativos con otros estudios nacionales, Navarra (figura 43, 44) Fuenlabrada (figuras 45, 46) y Pool nacional (figuras 47, 48) ofrecen patrones similares, aunque los valores de Colesterol LDL son más elevados en el estudio Carlos III realizado por nosotros.

TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL VLDL

Los triglicéridos y colesterol VLDL muestran una distribución muy irregular en las diferentes edades coincidiendo todos los estudios en unos valores medios superiores en los varones con respecto a las mujeres entre 15-20 años de edad (figura 16).

6.2.3. OBESIDAD

Se define la obesidad como un aumento del 20% por encima del peso ideal. Aunque determinados parámetros, como CT, PA, GL y AU, considerados factores de riesgo, aumentan con el aumento del Índice de masa corporal, la obesidad contribuye de un modo independiente al riesgo global de la enfermedad coronaria en análisis multivariante.

Las correlaciones más poderosas, aparte de la Presión arterial considerada anteriormente, son con Hipertrigliceridemia, Hiperinsulinemia y correlación inversa con HDL (285).

Las causas de la obesidad se deberían a mayor ingesta calórica que el desarrollo

y actividad física requieren. Los niños con riesgo familiar de obesidad gastan menos energía tanto en reposo como en actividad (286).

La mayoría de los niños y de los adultos obesos padecen una obesidad "simple" o exógena.

En 1971, los niños británicos aumentaron de peso de forma más rápida que la esperada (287). Se atribuyó a la elevada prevalencia de destete precoz y de una fórmula alimentaria con alimentos diferentes a la leche. No todos los estudios confirmaron la relación entre fórmula alimentaria, destete precoz y obesidad (288).

Pero la prevalencia de obesidad en la primera infancia ha disminuído desde que, a mediados de los 70, Gran Bretaña adoptó formas de solutos bajos con aumento de la proporción ácido grasos poliinsaturados/ácidos grasos saturados, en la alimentación infantil.

6.2.3.1. Complicaciones del obeso.

Las complicaciones inmediatas son escasas. Tienen mayor propensión a padecer infecciones del tracto respiratorio superior con sibilancias que los niños de peso normal (289).

La obesidad de tipo androide (pera) es más fácil de corregir que la de tipo ginecoide (manzana) pero también las complicaciones son mayores.

Actualmente se acepta que el número de adipocitos está más relacionado con el grado de duración de la obesidad que con la edad del niño (290).

Los niños con sobrepeso o los que ganan peso rápidamente, en los primeros años escolares, probablemente serán adolescentes con sobrepeso u obesos con mayor

frecuencia que los niños de peso normal ó los que ganan peso de forma normal.

El riesgo de que un niño obeso siga siendo obeso con el paso de los años es de 2 a 3 veces superior al de que un niño de peso normal se convierta en obeso. Los niños que en los años preescolares presentan una adiposidad excesiva tienen un riesgo mayor de ser obesos en la segunda infancia.

VALORES DE IQ > PERCENTIL 75 (kg/m ²)		
edad	Varones	Mujeres
2-5	17,18	17,3
6-9	18,22	18,03
10-12	20,41	20,44
13-15	22,39	22,41
16-20	23,84	22,89

Tabla 162

IQ = Indice de Quetelet

6.2.3.2.DISTRIBUCION DE LOS ESCOLARES POR EDADES, Y SOBREPESO

EDAD		VARONES	MUJERES	TOTAL
2-5	Total	498	492	990
	IQ>75	121 (24,2%)	122 (24,15%)	243 (24,5%)
	2	8 (1,6%)	9 (1,76%)	
	3	20 (4,00%)	20 (4,07%)	
	4	39 (7,83%)	37 (7,31%)	
	5	54 (10,8%)	56 (10,94%)	
6-9	Total	1340	1073	2431
	IQ>75	343 (25,5%)	265 (24,69%)	608 (25,1%)
	6	73 (5,4%)	56 (5,21%)	
	7	78 (5,8%)	56 (5,21%)	
	8	90 (6,7%)	72 (6,71%)	
	9	102 (7,6%)	81 (7,54%)	
10-12	Total	1339	1030	2369
	IQ>75	333 (24,8%)	254 (24,6%)	587 (24,7%)
	10	79 (8,7%)	80 (7,76%)	
	11	113 (11,6%)	88 (8,54%)	
	12	141 (14,5%)	86 (8,34%)	
13-15	Total	1065	846	1911
	IQ>75	264 (24,7%)	210 (24,8%)	474 (24,8%)
	13	106 (9,95%)	84 (9,92%)	
	14	95 (8,92%)	74 (8,74%)	
	15	63 (5,91%)	52 (6,14%)	
16-20	Total	742	647	1389
	IQ>75	183 (24,6%)	158 (24,4%)	341 (24,5%)
	16	67 (9,02%)	58 (8,9%)	
	17	62 (8,35%)	51 (7,8%)	
	18	34 (4,58%)	29 (4,4%)	
	19	13 (1,75%)	14 (2,1%)	
	20	7 (0,9%)	6 (0,92%)	
Total		4984	4088	9072
Sobrepeso		1151(13,2%)	1109 (12,7%)	2260 (25,9%)

Tabla 163

En la muestra de nuestro estudio, el porcentaje de escolares con sobrepeso (Indice de

Quetelet por encima del percentil 75 (ver tabla 162), es similar en ambos sexos:

En 8699 escolares estudiados un 13,23% son varones y 12,74% mujeres dándose el mayor porcentaje entre 11 y 13 años de edad (tabla 163, figuras 49, 50).

Obesos que sobrepasen el percentil 95 hay un 2,72 % de varones y un 2,26 % de mujeres.

6.2.3.3. LIPIDOS Y OBESIDAD.-

En obesos el CT y TG pueden estar dentro de los límites normales. Si existe aumento de Triglicéridos plasmáticos parece deberse a un aumento en la síntesis hepática de VLDL y a una disminución en la captación de TG por los tejidos no adiposos, a pesar de que la captación de TG por el tejido adiposo está aumentado (291).

Los altos niveles de VLDL asociados con la obesidad provocan la transferencia de Apo A-1 de las HDL a las VLDL, reduciendo en número de partículas HDL disponibles. Pero no todos los obesos cursan con aumento de las VLDL, a pesar del posible aumento de la síntesis hepática, dependiendo del predominio de la síntesis sobre el aclaramiento de las VLDL del plasma.

Pueden no observarse diferencias en cuanto a HDL, LDL y obesidad.

Con la obesidad abdominal, se liberan en la circulación portal directamente ácidos grasos libres, proporcionando al hígado gran sustrato para la síntesis de TG y de la secreción de VLDL lo que le lleva a un aumento de la concentración de VLDL, LDL y Apo B-100.

La lipoproteinlipasa aumenta con la pérdida de grasa corporal, lo que explicaría el aumento de HDL.

La obesidad también se asocia con una superproducción de Apo B-100. Tienden a ser en la obesidad los niveles de Apo B-100 LDL más elevadas que la concentración de LDL medida.

DISCUSION

Las partículas de LDL son pequeñas y densas, de modo que para una cantidad de colesterol dada debe haber más partículas y por tanto, más Apo B-100.

Algunos obesos compensan ésto aumentando la actividad de los receptores LDL. Cuando no se produce esta compensación aumenta el LDL sérico.

COMPARACION DEL PERFIL LIPIDICO EN ESCOLARES CON IQ > Y < DEL PERCENTIL 75. MUJERES

EDAD	P. IQ (Kg/m ²)	CT (mg/dl)	TRIG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
2 - 5	>75: M	165,4 **	73,1	50,3	145,4
	DE	29,2	31,7	9,3	27,5
	≤75: M	169,4	64,0	55,6	133,8
	DE	29,2	26,4	15,0	42,8
6 - 9	>75: M	169,6	69,5	56,3	120,6
	DE	33,4	26,3	13,9	29,9
	≤75: M	172,4	65,0	59,3	126,5
	DE	32,3	23,9	15,1	31,7
10 - 12	>75: M	170,9	77,3	55,3	122,0
	DE	31,3	33,4	14,6	30,2
	≤75: M	173,3	74,5	56,5	123,4
	DE	32,4	33,0	12,5	28,3
13 - 15	>75: M	173,3	84,7 *	51,7 *	125,0 **
	DE	35,1	40,2	12,9	31,1
	≤75: M	169,7	77,6	53,6	113,8
	DE	3,6	33,8	13,6	33,2
16 - 20	>75: M	181,4 **	92,8 **	54,3 *	122,1 ***
	DE	36,7	46,9	12,5	33,9
	≤75: M	174,5	83,3	57,1	106,2
	DE	33,3	9,4	16,2	32,4

Tabla 164

* = $p \leq 0,01$; ** = $p \leq 0,05$; *** = $p \leq 0,005$; P. IQ= percentil Indice Quetelet; CT = colesterol ; TG = triglicéridos; HDL= colesterol HDL; LDL = colesterol LDL; M = media; DE = desviación estándar ; percentiles >75 IQ: 2-5 años = 17,3 ; 6-9 años = 18,03 ; 10-12 años = 20,44 ; 13-15 años = 22,41; 16-20= 23,89.

**COMPARACION DEL PERFIL LIPIDICO EN ESCOLARES
CON IQ > Y < DEL PERCENTIL 75. VARONES**

EDAD	P. IQ (Kg/m ²)	CT (mg/dl)	TRIG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
2 - 5	>75: M DE	161,8 26,9	67,5 38,5	48,2 8,4	142,3 26,9
	≤75: M DE	161,1 28,4	73,3 53,1	54,9 13,0	127,9 32,3
6 - 9	>75: M DE	169,0 * 34,8	67,1 *** 34,9	56,3 13,9	127,0 33,1
	≤75: M DE	170,5 31,2	65,1 28,5	59,3 15,1	121,9 28,7
10 - 12	>75: M DE	169,5 ** 36,8	78,8 *** 39,8	56,2 ** 17,4	124,9 ** 35,1
	≤75: M DE	174,5 34,5	68,9 31,2	60,4 15,4	126,9 29,0
13 - 15	>75: M DE	165,8 34,5	82,7 ** 43,0	49,0 ** 14,8	107,5 29,3
	≤75: M DE	168,7 35,6	77,9 35,9	54,2 12,3	113,1 32,2
16 - 20	>75: M DE	168,4 32,1	84,7 **** 33,9	47,5 * 10,4	115,8 ** 33,6
	≤75: M DE	165,8 29,9	88,8 45,6	52,0 13,3	105,9 29,1

Tabla 165

* = $p \leq 0,01$; ** = $p \leq 0,05$; *** = $p \leq 0,005$; P.IQ= percentil Indice Quetelet; CT = colesterol ; TG = triglicéridos; HDL= colesterol HDL; LDL = colesterol LDL; M = media; DE = desviación estándar percentiles >75 IQ: 2-5 años = 17,18; 6-9 años = 18,22; 10-12 años = 20,41; 13-15 años = 20,39; 16-20 años= 23,84

En nuestro estudio (tablas 164, 165), los niveles de Triglicéridos, en las mujeres, se hallan más elevados en todos los grupos de edad que presentan sobrepeso, siendo significativos

DISCUSION

entre 13 y 20 años; en los varones, se hallan más elevados en los escolares con sobrepeso en todos los grupos de edad, excepto en los escolares comprendidos entre 2 y 5 años , siendo éste el único grupo que no presenta significación estadística.

El colesterol HDL está disminuído en los escolares con sobrepeso en ambos sexos y en todos los grupos de edad, presentando significación estadística entre 10 y 20 años para los varones y entre 13 y 20 años para las mujeres.

6.2.3.4.

COMPARACION VALORES MEDIOS APOPROTEINAS A y B EN ESCOLARES CON Y SIN SOBREPESO (IQ> Y < PERCENTIL 75) POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

MEDIAS (mg/dl) DE APOPROTEINAS A Y B EN ESCOLARES CON Y SIN SOBREPESO. MUJERES				
Edad	Apo A	DE	Apo B	DE
2-5				
IQ>75	136,2	15,7	97,7	12,7
IQ≤75	142,4	22,1	93,2	21,4
6-9				
IQ>75	140,3**	20,6	88,4	15,3
IQ≤75	151,0	20,4	86,5	18,3
10-12				
IQ>75	142,3*	22,9	88,0	18,7
IQ≤75	151,0	20,2	85,7	18,6
13-15				
IQ>75	135,4	18,8	91,0***	24,9
IQ≤75	138,8	16,6	79,5	15,8
16-20				
IQ>75	146,8	21,9	87,4* *	18,3
IQ≤75	148,0	22,6	77,2	19,2

Tabla 166

* = p<0,01; ** = p<0,05; ***=P<0,001

IQ = Indice Quetelet; DE= desviación estándar

MEDIAS (mg/dl) APOPROTEINAS A y B EN ESCOLARES CON Y SIN SOBREPESO. VARONES				
EDAD	APO A	DE	APO B	DE
2-5				
IQ>75	152,0	21,4	87,7	20,5
IQ≤75	156,6	25,4	86,3	17,7
6-9				
IQ>75	155,9	19,5	81,5	13,9
IQ≤75	155,4	22,0	82,4	14,0
10-12				
IQ>75	157,0	28,4	86,7	20,4
IQ≤75	155,8	24,8	84,6	18,5
13-15				
IQ>75	128,1***	17,5	81,6	18,4
IQ≤75	142,1	23,6	80,6	18,0
16-20				
IQ>75	133,3**	14,5	86,3	86,3
IQ≤75	141,5	21,7	80,1	80,1

Tabla 167

** = $p < 0,05$; *** = $p > 0,001$

En nuestro estudio, los valores medios de Apo A de nuestros escolares se hallan por encima de 100 mg/dl (tabla 32). Muestra una buena correlación (0,67) con el colesterol HDL (tabla 188) y una buena asociación (tabla 189) , Odd ratio, de 7.

Los valores medios de Apo B se hallan en los escolares de nuestro estudio por debajo de 100 mg/dl (tabla 37) correlacionándose bien (tabla 188) con el colesterol LDL y triglicéridos

(0,72 y 0,39 de Pearson) y mostrando una alta magnitud de asociación (odd ratio) 11,88 y 2,50 con ambos respectivamente (tabla 189).

En nuestra muestra la Apo A evidenció medias más bajas y la Apo B más elevadas en mujeres y varones con sobrepeso (tablas 166, 167).

6.2.4. GLUCEMIA.-

La Diabetes mellitus sabemos que se acompaña frecuentemente de cardiopatía coronaria (CC), accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

Los posibles mecanismos patogenéticos son la enfermedad microvascular, hipoxia tisular y trastornos de la coagulación.

Dentro de las dos formas de presentación, la Diabetes juvenil y la Diabetes del adulto, la herencia juega un papel primordial en la primera, teniendo un 60% de ellos una historia familiar positiva, en tanto que en la diabetes del adulto es la obesidad quien tiene una mayor importancia (85%).

Mientras que la diabetes juvenil parece ser el resultado de una deficiencia de insulina requiriendo por tanto la administración de la misma, la diabetes del adulto sería consecuencia de un trastorno de la liberación de dicha hormona y del metabolismo periférico, siendo la dieta, generalmente, suficiente para tratar a estos pacientes.

Se acepta que la diabetes clínica aumenta el riesgo de la aterosclerosis, discutiéndose si la hiperglucemia asintomática significa un factor de riesgo "per se".

Para Kannel (292) la hiperglucemia conlleva siempre riesgo.

Varios estudios epidemiológicos demuestran, al contrario de lo que ocurre con otros factores de riesgo cardiovascular, que la glucemia necesita alcanzar un umbral en la sangre para desarrollar una cardiopatía coronaria. En el estudio Framingham este valor umbral se cifró en

140 mg/dl en condiciones basales y 95 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa.

Independientemente de los factores genéticos, factores ambientales y culturales influyen decisivamente en el desarrollo de la enfermedad macrovascular diabética.

La incidencia de cardiopatía coronaria en las mujeres diabéticas es mayor que en el varón, siendo un factor de riesgo cardiovascular muy potente, tres veces superior en el sexo femenino que en el masculino.

El aumento de aterosclerosis en los diabéticos puede tener diversas causas:

A) - Modificaciones de la pared vascular del vaso haciéndola susceptible a la aterogénesis

* Por aumento de la glucohemoglobina ó hemoglobina A_{1c}, proteína estructuralmente modificada y que refleja el grado de hiperglucemia a través del tiempo. Dicha hemoglobina tiene mayor afinidad por el O₂ que la hemoglobina A pudiendo conducir a hipoxia tisular, causando daño en el endotelio vascular.

* Reacción antiinsulina, de carácter inmunológico

- Trastornos de la coagulación: Se ha observado en los diabéticos cifras elevadas de Fibrinógeno, Factor VII y VIII que alteran la coagulación de la sangre.

Por otra parte, se ha observado en estos pacientes actividad fibrinolítica disminuída y aumento de la aglutinación plaquetaria.

- El uso de insulina para controlar las cifras de glucosa en sangre puede propiciar la arteriosclerosis, estimulando dicha hormona la proliferación de las células musculares lisas.

B) La asociación de la diabetes con otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hipercolesterolemia y disminución del colesterol HDL es frecuente,

coexistiendo la diabetes con la Hiperlipemia más frecuentemente que con Hipertensión.

La prevalencia de la obesidad en los diabéticos es alta. El tratamiento del sobrepeso corrige, además de la intolerancia a la glucosa la HTA, y la Hiperlipidemia, elevando el colesterol HDL y mejorando la relación LDL/HDL.

En el estudio realizado en nuestros escolares con objeto de comparar las medias de otros Factores de riesgo cardiovascular con diferentes valores de Glucemia establecimos como puntos de corte el percentil 75 cuyos valores expresamos a continuación:

Valores percentil 75 glucosa por grupos de edad y sexo					
Edad	2-5	6-9	10-12	13-15	16-20
percentil 75 VARONES	84	87	88	88	86
MUJERES	83	85	86	86	85

tabla 168

6.2.4.1.

**COMPARACION MEDIAS LIPIDICAS CON DIFERENTES NIVELES DE
GLUCOSA (PERCENTIL >75 VERSUS ≤75) POR GRUPOS DE EDAD. VARONES**

Edad	GL (percentil)	CT	Tg	HDL	LDL
2-5	>75 M	165,1	62,1	52,7	124,0
	DE	30,5	28,3	10,4	41,1
	≤75 M	160,1	76,1	54,1	134,4
	DE	27,1	56,3	13,6	24,7
6-9	>75 M	181,7*	65,2	59,5	123,9
	DE	35,0	31,7	14,2	30,1
	≤75 M	166,5	66,1	57,9	122,9
	DE	30,5	29,5	15,3	29,8
10-12	>75 M	184,3*	66,5***	59,9	126,1
	DE	36,9	31,8	15,9	29,2
	≤75 M	169,9	73,8	59,2	127,1
	DE	33,5	34,6	16,1	31,2
13-15	>75 M	172,0**	76,6	50,9***	111,9
	DE	33,6	36,0	12,8	29,4
	≤ M	166,7	80,7	54,3	111,2
	DE	35,8	38,9	13,5	32,9
16-20	>75 M	171,8***	77,4*	50,1***	110,1
	DE	29,4	38,7	11,0	28,2
	≤75 M	165,0	92,7	51,2	107,8
	DE	29,4	43,7	13,9	32,6

tabla 169

* = $p < 0,001$; ** = $p < 0,05$; *** = $p < 0,01$; GL= glucosa M = media;
DE = desviación estándar CT = colesterol; TG = triglicéridos;

COMPARACION MEDIAS LIPIDICAS CON DIFERENTES NIVELES DE GLUCOSA(percentil >75 versus ≤75) POR GRUPOS DE EDAD. MUJERES

Edad	GL (percentil)	CT	TG	HDL	LDL
2-5	>75 M	177,6	69,3	56,2	142,3 **
	DE	40,8	29,8	15,9	52,9
	≤75 M	165,7	64,5	53,9	132,2
	DE	29,7	4,8	2,2	32,0
6-9	>75 M	179,7*	67,8	54,9 **	124,6
	DE	32,1	26,2	14,7	32,9
	≤75 M	169,3	65,2	56,5	125,2
	DE	32,4	23,6	12,3	30,4
10-12	>75 M	184,0*	74,1	54,4	124,8
	DE	31,6	35,9	13,1	29,0
	≤75 M	169,6	75,9	56,8	121,7
	DE	31,6	31,6	13,1	28,6
13-15	>75 M	177,6*	76,0	53,0 ***	118,7
	DE	36,4	34,9	14,5	33,6
	≤75 M	168,4	81,5	53,2	114,1
	DE	33,1	36,1	11,8	34,5
16-20	>75 M	180,15	76,8	56,9	114,7
	DE	36,6	38,4	17,7	30,4
	≤75 M	175,8	88,7	56,0	109,7
	DE	33,6	41,9	14,2	34,9

tabla 170

* = $p < 0,001$; ** = $p < 0,05$; *** = $p < 0,01$; GL = glucosa; CT = colesterol TG = triglicéridos; HDL = colesterol HDL; LDL = colesterol LDL; M = media; DE = desviación estandard

En nuestro estudio, se observa que los escolares cuyos niveles de glucosa en sangre superan el percentil 75, presentan medias de colesterol total más elevadas en todos los grupos de edad y en ambos sexos.

Con el resto de los lípidos, la relación es totalmente variable (tablas 169,170).

6.2.4.2.

COMPARACION PRESION ARTERIAL E INDICE DE QUETELET CON DIFERENTES NIVELES DE GLUCOSA (PERCENTIL >75 VERSUS ≤ 75 POR GRUPOS DE EDAD. AMBOS SEXOS.

Edad	GL (p)	V A R O N E S			M U J E R E S		
		IQ	PAS	PAD	IQ	PAS	PAD
2-5	>75 M	16,5**	100,0**	57,0	16,2*	97,6	57,1
	DE	2,2	7,6	4,3	2,0	9,0	5,5
	≤75 M	16,1	98,4	56,2	16,2	98,0	57,0
	DE	1,7	7,2	4,9	2,8	7,9	5,8
6-9	>75 M	17,0	103,3	57,4	17,3**	104,3**	57,4**
	DE	2,3	10,0	7,0	2,4	10,7	6,3
	≤75 M	17,0	104,0	57,9	16,8	103,0	57,5
	DE	2,3	9,2	5,9	2,3	8,9	4,9
10-12	>75 M	18,9	109,7**	59,8	18,7	108,1**	60,0*
	DE	2,8	11,7	7,9	2,7	10,4	7,3
	≤75 M	18,8	111,1	59,7	18,6	110,5	59,8
	DE	2,8	1,3	5,9	2,9	10,6	6,0
13-15	>75 M	20,8	113,2	62,2**	20,9	115,8**	63,5*
	DE	3,1	13,1	8,4	2,9	11,2	7,8
	≤75 M	20,6	116,6	61,7	20,7	114,2	61,4
	De	2,9	12,2	6,7	2,9	11,4	6,6
16-20	>75 M	22,4***	123,0	67,8*	21,8	115,5	65,6*
	DE	2,8	14,2	10,7	2,6	13,9	8,8
	≤75 M	22,0	121,1	64,0	21,3	115,2	62,1
	DE	2,4	12,6	8,2	2,5	11,4	7,5

Tabla 171

En nuestra muestra tan sólo encontramos discretamente elevado el Índice de Quetelet en los escolares los escolares cuyos niveles de Glucemia sobrepasan o igualan el percentil 75 (tabla 171).

6.2.5. EVOLUCION EN LOS ESCOLARES ESTUDIADOS EN EL CARLOS III DE LOS VALORES LIPIDICOS ENTRE LOS AÑOS 1986-1992.

6.2.5.1. COLESTEROL

Los valores medios de colesterol descenden de **183,66 mg/dl** en el periodo 86-88 a **157,49 mg/dl**, lo que representa un disminución de **14,25%** (tabla 190)(figuras 60, 67).

Mientras los valores de La **Moda** en el periodo 86-89 fueron de **185 mg/dl** pasaron a ser de **160 mg/dl** en el año 1992 ; es decir un **13,6%** menos (tabla 193).

En cuanto a los **percentiles** también disminuyen sus valores, variando el **percentil 95** de **250 mg/dl** a **210 mg/dl** : ello significa una disminución en su valor de un **16%** (tabla 193) (figura 51).

En el periodo 86-88, un **50%** de los escolares estudiados por nosotros superaban las cifra de **180 mg/dl**, y un **29%** la cifra de **200 mg/dl**. El el año 1992, sólo un **18,96%** tienen el colesterol por encima de **180 mg/dl** y un **8,42%** superan la cifra de **200 mg/dl**, acercándose al **5%** sugerido en las recomendaciones americanas (tabla 196, figura 53).

Aumenta, sin embargo, el porcentaje de escolares cuyos valores de Colesterol se hallan por debajo de **160 mg/dl** (cifra considerada ideal) de un **28,05%** a **58,16%** (tabla 196).

Esta disminución de los valores del Colesterol es algo menor en las mujeres.

6.2.5.2. COLESTEROL - LDL

Los valores medios de colesterol LDL, en ambos sexos, se mantienen más ó menos igual (tabla 190)(figuras 62, 67). El **percentil 95** desciende de **186,8 mg/dl** a **161,6 mg/dl**, lo que representa un **13,40%** menos (tabla 194, figura 55). La **Moda** pasa de **131** en el periodo 86-88 a **108,8 mg/dl** (**16,95%** menos) en el año 1992. (tabla 194).

El porcentaje de escolares con valores de C-LDL inferiores a 120 mg/dl (considerado deseable) se mantiene igual en este periodo de tiempo (51,37%)(tabla 197). Se eleva el porcentaje de escolares con valores de C-LDL entre 121-129 (considerada valor Bordinale) de 7,51% a 12,43% (tabla 197). Desciende el porcentaje de escolares de escolares cuyos valores de C-LDL superan la cifra de 130 mg/dl de 40,03% a 34,53% (tabla 197 , figura 54).

Hombres y mujeres no muestran la misma evolución, pues, mientras disminuye el valor medio de colesterol-LDL en los varones, las mujeres experimentan un ligero aumento.

6.2.5.3. COLESTEROL HDL

Entre los años 86-92 **desciende la media del C-HDL de 58,51 a 53,55 mg/dl** , es decir, un 8,48%, manteniendo, no obstante, cifras óptimas (tabla 190)(figuras 61, 67).

La **Moda** pasa de **60 mg/dl** en el periodo 86-88 a **54 mg/dl** (tabla 195) y es ligeramente menor el porcentaje de los escolares cuyo colesterol HDL se halla por debajo del percentil 5 (figura 57).

El porcentaje de escolares cuyos valores están **por debajo de 35 mg/dl** varía de un **5,02%** en el 86 a un **4,93%** en el 92. Entre 51-60 mg/dl, también aumenta el porcentaje de escolares de 31,20% a 36,43% y descende el porcentaje de escolares cuyo C-HDL se halla por encima de 60 mg/dl de 39,38% a 27,39% (tabla 198, figura 56).

También aquí la evolución no es la misma en mujeres y varones. Disminuye más el colesterol HDL en aquéllas que en éstos.

6.2.5.4. COLESTEROL VLDL Y TRIGLICERIDOS

Los valores medios de C-VLDL y de Triglicéridos **descienden de 17,39 y 86,89 mg/dl** respectivamente a **13,29 y 76,42 mg/dl (23,58%)** entre los años 86 y 1992, siendo esta disminución algo superior en el varón (tabla 190)(figuras 63, 67).

DISCUSION

La **moda** de los triglicéridos pasa de **100 a 70 mg/dl**, es decir, un **30% menos** y el **percentil 95** cuyo valor en el periodo 86-89 era de **162 mg/dl** se convierte en **108 mg/dl** , lo que significa un **66,66% menos**. (tabla 199 , figura 52).

VII CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

A) Relativas a Presión arterial

1º) Los valores medios oscilan entre $98 \pm 8,1$ y $121,4 \pm 12,9$ mm de Hg para la presión arterial sistólica y entre $56,4 \pm 4,8$ y $65,1 \pm 8,8$ mm Hg para la presión arterial diastólica.

2º) Un 3,8% de escolares superan la cifra de 130 mm de Hg para la presión arterial sistólica, siendo algo más elevado este porcentaje en los varones (4,8%) que en las mujeres (2,4%). En cuanto a la presión arterial diastólica, tan sólo un 0,2% superan la cifra de 90 mm de Hg.

3º) Tanto la Presión arterial sistólica como la diastólica, aumentan progresivamente con la edad.

4º) Los valores de la Presión arterial, tanto sistólica como diastólica tienden a ser ligeramente inferiores en el sexo femenino en todas las edades, pero es a partir de los 13 años de edad cuando esta diferencia se hace más notoria.

5º) Es hacia los trece años, en que las diferencias tensionales entre los dos sexos se hace mayor, cuando también se duplican los valores de ácido úrico en los varones con respecto a las mujeres.

CONCLUSIONES

6º) En análisis bivariante, la presión arterial muestra asociación positiva con peso, talla, índice de Quetelet, colesterol, triglicéridos y ácido úrico, siendo esta asociación negativa con colesterol Hdl y colesterol Ldl.

7º) En análisis multivariante con ajuste, tomando la presión arterial sistólica como variable dependiente, el sexo femenino resultó ser un factor protector para la presión sistólica respecto al sexo masculino, mostrando asociación positiva con glucosa e índice de Quetelet.

En cuanto a la presión arterial diastólica, mostró asociación inversa con el sexo femenino (respecto al masculino), y la edad. Con triglicéridos e índice de Quetelet mostró asociación positiva.

B) Relativas a Lípidos

1º) Los valores medios de colesterol total oscilan entre $161,3 \pm 28$ y $176,3 \pm 34,3$ mg/dl.

2º) Los niveles de colesterol total son más elevados en las mujeres que en los varones.

3º) Hasta los 12 años, el colesterol total aumenta en ambos sexos, experimentando un ligero descenso en los varones a partir de los 13 años en tanto que en las mujeres se eleva, adquiriendo los valores más elevados entre 16 y 20 años de edad.

4º) Las diferencias en los patrones lipídicos entre hombres y mujeres se inicia en la pubertad, produciéndose un aumento de hdl en las mujeres y un descenso en los varones.

5º) El colesterol ldl presenta los valores más elevados, en ambos sexos, entre 2 y 5 años, superando incluso los valores alcanzados en la adolescencia.

6º) Los valores medios de colesterol ldl oscilan entre $108 \pm 30,7$ y $135,8 \pm 40,7$ mg/dl

7º) Un 29,4% superan la cifra de 135 mg/dl (28% varones) y (29,4% mujeres).

8º) Hasta los 13 años mujeres y varones tienen similares valores. A partir de los 13 años, desciende en ambos sexos, pero algo más en varones.

9º) El colesterol hdl, sin embargo, aumenta en los varones hasta los 13-15 años en que desciende llegando a alcanzar los valores más bajos entre 16 y 20 años.

Por el contrario, las mujeres presentan valores inferiores a los varones hasta los 13 años en que superan a los varones alcanzando las cifras más elevadas entre 16 y 20 años.

10º) Esta mayor disminución del colesterol hdl en los varones, estaría asociada con un aumento de los niveles plasmáticos de testosterona haciendo que el colesterol

CONCLUSIONES

adquiera la forma más aterogénica en los varones, patrón, por otra parte, propio del adulto.

11º Los valores medios del c-hdl oscilan entre $52,7 \pm 13,2$ y $59,4 \pm 16$ mg/dl. Consideramos estos valores óptimos ya que superan con mucho los 35 mg/dl considerados como cifra límite de riesgo.

12º) El porcentaje de escolares con c-hdl por debajo de 35 mg/dl es de 5,4% en los varones y de 5% en las mujeres.

13º) Los valores medios de colesterol VLDL oscilan entre $13,1 \pm 6$ y $17,5 \pm 8,5$ mg/dl, hallándose los valores medios de triglicéridos entre $65,6 \pm 30,3$ y $87,8 \pm 42,9$ mg/dl

14º) El colesterol VLDL y triglicéridos, excepto en las edades de 2-5 años en que son más elevados en los varones, mantienen niveles similares hasta los 15-16 años en que comienzan a disminuir en las mujeres mientras continúan elevándose en los varones.

15º) Esta variación en cuanto a los sexos coincide con una disminución de colesterol Hdl en los varones y un aumento del mismo en las mujeres.

16º) Los valores medios de Lp(a) varían de $12,8 \pm 10$ y $\pm 26,3 \pm 26,9$ mg/dl siendo los valores más bajos en los varones excepto entre 2 y 5 años.

17º) Existe una asociación bivariante positiva entre colesterol total con colesterol hdl, colesterol ldl, triglicéridos, glucosa, apo A y B, colesterol total/hdl, colesterol ldl/hdl y con el Índice de Quetelet, siendo la magnitud de dicha asociación muy elevada con colesterol ldl y con apo B.

18º) El colesterol hdl se asocia positivamente con la apoproteína A, mientras el colesterol ldl lo hace con la apoproteína B.

19º) Sin embargo, en el estudio de regresión múltiple con ajuste, el colesterol total no muestra asociación con ninguna variable. El colesterol muestra asociación inversa con peso, ct/hdl y ldl/hdl, siendo importante la magnitud de asociación con estos dos últimos parámetros. El colesterol ldl muestra asociación inversa con la edad y el índice de Quetelet, presentando una elevada magnitud de asociación positiva con los cocientes ct/hdl y ldl/hdl.

C) Influencia de los antecedentes familiares

1º) El porcentaje de hijos de hipertensos con presión arterial elevada es ligeramente superior al de hijos con familiares normotensos.

2º) Los hijos cuyos familiares han padecido infarto de miocardio, son hipertensos ó presentan hiperlipidemia, tienen niveles de colesterol más elevado. Esta asociación es algo menor en hijos de obesos ó diabéticos, y no hay relación entre padres fumadores y colesterol elevado de los hijos.

CONCLUSIONES

3º) Los hijos de familiares diabéticos tienen tan sólo 1,1 más veces elevada la glucemia que los hijos de normoglucémicos.

D) Conclusiones relativas a Obesidad

1º) El porcentaje de escolares con sobrepeso es similar en ambos sexos, 13,23 y 12,74% en varones y mujeres respectivamente, dándose el mayor porcentaje entre 11 y 13 años.

2º) Los escolares con sobrepeso (índice de Quetelet por encima del percentil 75) presentan valores medios de pas y pad ligeramente superiores a los escolares con peso normal

3º) También son más elevados, en ambos sexos, los niveles de triglicéridos, siendo, por el contrario, más bajos los niveles de colesterol hdl.

4º) El colesterol ldl muestra una distribución variable y no se aprecia relación concordante con el colesterol total.

5º) La apoproteína A es menor y la apoproteína B es más elevada en las mujeres con sobrepeso, mientras que en los varones presentan una distribución variable.

6º) En análisis bivariante el índice de Quetelet se asocia positivamente con pas,

pad, colesterol, triglicéridos, glucosa, apo B, ácido úrico, cociente ldl/hdl, peso y talla, presentando asociación inversa con colesterol hdl.

7º) En análisis multivariante presenta asociación positiva con pas, pad y negativa con colesterol ldl.

E) Conclusiones respecto a Glucosa

1º) Los valores medios de glucemia oscilan entre $77,3 \pm 11,7$ y $81,7 \pm 11,4$ mg/dl.

Tan sólo 54 escolares (0,61% sobrepasan la cifra de 120 mg/dl).

2º) Las medias de colesterol en los escolares que sobrepasan el percentil 75 de glucosa en sangre son más elevadas en todas las edades, tanto en mujeres como en varones.

3º) La glucosa, en análisis bivariante, se asocia positivamente con pas, pad, colesterol, ácido úrico e índice de Quetelet y con pas y pad en análisis multivariante.

d) El índice de Quetelet está discretamente aumentado en escolares que igualan o sobrepasan el percentil 75, exceptuando de 6 a 9 años.

F) Tabaquismo

1º) Entre 586 escolares adolescentes, estudiantes de BUP, que fueron encuestados eran fumadores un 30,36% El porcentaje de mujeres fumadoras (32,04%) superó al de varones (28,41%).

2º) No observamos diferencias significativas entre el grupo de fumadores y el de no fumadores en cuanto a los valores medios de las variables.

3º) Tan sólo merece la pena destacar que el porcentaje de fumadores con colesterol hdl por debajo del percentil 25 es mayor que en el grupo de no fumadores.

G) Status socioeconómico

1º) Los escolares con un status socioeconómico alto y medio alto tienen un mayor porcentaje de presión arterial sistólica, triglicéridos e índice de Quetelet elevados, mientras que el porcentaje de presión arterial diastólica, colesterol y glucosa elevados es mayor en los escolares pertenecientes a un status socioeconómico bajo y medio bajo.

2º) Uniendo las dos clases medias, alta y baja en una, es precisamente ésta, la media, la más afectada en cuanto a porcentajes de mayores valores de las diferentes variables de riesgo.

3º) El status socioeconómico no mostró asociación con ninguna variable en el

estudio de regresión múltiple.

H) Evolución de los valores lipídicos entre los años 1986-1992

1º) Descienden los valores medios de colesterol total un 14,25%, disminuyendo también los valores de todos los percentiles.

Aumenta el porcentaje de escolares cuyos valores se encuentran por debajo de 160 mg/dl (cifra considerada ideal).

2º) Los valores medios de colesterol ldl, en ambos sexos, se mantienen, en este periodo de tiempo, igual.

Aumenta el porcentaje de escolares con valores entre 121-129 mg/dl de colesterol ldl (bordeline), disminuyendo los extremos, el colesterol ldl bajo y el alto.

Disminuyen los valores extremos. El colesterol ldl bajo y el colesterol ldl elevado.

3º) La media de colesterol hdl disminuye un 8,48% pero mantiene valores considerados como óptimos.

4º) Finalmente descienden los valores medios de c- vldl y tg.

5º) El sexo masculino resulta ligeramente beneficiado en la evolución de los valores lipídicos.

6º) Se aprecia una evolución muy favorable, en este periodo de tiempo estudiado,

CONCLUSIONES

en cuanto al perfil lipídico de los escolares, que atribuimos a las campañas preventivas que durante todos estos años, y desde todos los ámbitos, se han venido realizando.

Concretamente, el Instituto de Salud Carlos III, tuvo en la prevención de los factores de riesgo, ó prevención primordial de la cardiopatía coronaria, uno de sus proyectos destacados.

Somos conscientes que la prevención, en general, al ser "poco comercial", puede resultar poco "atractiva", pero también somos conscientes de su rentabilidad desde el punto de vista sanitario y de su rentabilidad desde el punto de vista económico.

7º) Es nuestro deseo poder realizar un estudio longitudinal donde pudiéramos constatar:

- La tendencia a la persistencia a lo largo del tiempo del rango de presión arterial, lipidemia y de otros factores predictivos.
- La implicación de la historia familiar en las anormalidades lipídicas, hipertensivas, etc, así como la influencia del tabaquismo y dieta sobre los factores predictivos.

VIII RESUMEN

VIII RESUMEN

Se realiza un estudio transversal en 9367 escolares, sanos, de ambos sexos, 5049 varones y 4318 mujeres entre 2 y 20 años de edad, pertenecientes a diferentes colegios públicos de la zona Norte de Madrid durante el período comprendido entre los años 1986-1992.

De acuerdo con los objetivos trazados, se obtienen las medias percentiladas de presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, colesterol hdl, colesterol ldl y colesterol vldl, triglicéridos, glucosa, ácido úrico, lipoproteína (a), apoproteínas A y B, peso, talla e índice de Quetelet, en función de la edad y sexo.

Se analiza la interdependencia entre ellas, y se valora, en un subgrupo, la influencia del tabaquismo, nivel socioeconómico y factores de riesgo familiares.

Se investiga cuáles y en qué cuantía, se asocian las diferentes variables consideradas factores de riesgo cardiovascular, mediante análisis bivariante y multivariante.

Realizamos estudios comparativos de nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios realizados dentro y fuera de nuestro país.

Finalmente, valoramos la evolución que sufren los valores lipídicos en el periodo de tiempo estudiado por nosotros (1986-1992).

IX TABLAS Y FIGURAS

PRESION ARTERIAL SISTOLICA: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	V A R O N E S					M U J E R E S				
	Casos	Media \pm DE (mm Hg)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mm Hg)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	34	101,1 \pm 8,1	100	100	110	34	97,2 \pm 18,8	90	95	100
3	79	98,8 \pm 9,1	90	100	100	83	98,3 \pm 8,6	90	100	100
4	157	96,6 \pm 5,6	90	100	100	149	96,1 \pm 5,0	90	95	100
5	223	99,9 \pm 7,3	95	100	100	223	99,2 \pm 7,0	95	100	100
6	278	102,3 \pm 9,0	100	100	110	225	100,8 \pm 8,4	95	100	105
7	306	101,1 \pm 7,8	95	100	105	230	100,5 \pm 8,3	95	100	100
8	348	104,5 \pm 9,9	100	100	110	289	103,8 \pm 9,4	100	100	110
9	403	106,2 \pm 10,1	100	109	110	326	106,1 \pm 9,9	100	105	110
10	407	109,1 \pm 10,5	100	110	120	324	108,1 \pm 9,8	100	110	115
11	453	110,8 \pm 10,3	100	110	120	353	109,2 \pm 10,5	100	110	120
12	479	112,1 \pm 10,8	100	110	120	349	112,6 \pm 10,9	100	110	120
13	425	114,1 \pm 11,4	105	115	120	337	114,4 \pm 11,4	110	110	120
14	388	117,5 \pm 12,7	110	120	120	297	113,9 \pm 11,7	105	105	120
15	251	119,7 \pm 13,2	110	120	130	208	115,7 \pm 11,2	110	120	120
16	284	119,0 \pm 11,6	110	120	125	280	114,4 \pm 10,4	110	105	120
17	266	122,1 \pm 12,6	110	120	130	264	114,7 \pm 11,4	110	110	120
18	150	123,7 \pm 14,6	115	120	130	166	115,2 \pm 14,0	105	120	120
19	70	122,0 \pm 13,7	110	120	130	105	117,9 \pm 12,4	110	120	127
20	48	124,5 \pm 12,6	120	125	130	76	119,0 \pm 15,1	110	120	125

Tabla 172

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	V A R O N E S					M U J E R E S				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	34	56,9 \pm 5,2	50	60	60	34	57,3 \pm 8,0	50	55	60
3	79	56,3 \pm 4,5	50	60	60	83	57,5 \pm 5,0	55	60	60
4	157	56,7 \pm 4,2	55	60	60	149	55,9 \pm 5,4	50	55	60
5	223	56,2 \pm 5,2	55	55	60	223	57,6 \pm 5,6	55	60	60
6	278	56,9 \pm 6,9	55	60	60	225	56,7 \pm 5,2	55	60	60
7	396	57,1 \pm 6,7	55	60	60	230	56,9 \pm 5,6	55	60	60
8	348	58,1 \pm 5,9	55	60	60	289	57,1 \pm 5,1	55	60	60
9	403	58,2 \pm 5,8	55	60	60	326	58,4 \pm 5,5	55	60	60
10	407	58,7 \pm 6,3	55	60	60	324	58,9 \pm 6,0	55	60	60
11	453	59,5 \pm 6,4	55	60	60	353	59,8 \pm 6,0	55	60	60
12	479	60,4 \pm 6,6	55	60	60	349	60,7 \pm 6,8	60	60	60
13	425	61,1 \pm 6,1	60	60	60	337	61,8 \pm 6,6	60	60	60
14	388	62,1 \pm 7,4	60	60	65	297	61,5 \pm 7,4	60	60	60
15	251	63,5 \pm 8,5	60	60	70	208	62,6 \pm 7,2	60	60	65
16	284	63,0 \pm 7,7	60	60	70	280	63,1 \pm 7,7	60	60	70
17	266	65,1 \pm 8,9	60	60	70	264	61,8 \pm 7,8	60	60	65
18	150	64,9 \pm 9,7	60	60	70	166	62,6 \pm 7,5	60	60	65
19	70	65,5 \pm 9,5	60	65	70	105	64,0 \pm 9,0	60	60	70
20	48	69,5 \pm 10,4	60	70	80	76	65,7 \pm 8,5	60	65	70

Tabla 173

COLESTEROL: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	35	157,5 \pm 24,6	140	155	167	34	165,0 \pm 22,9	147	164	177
3	79	160,8 \pm 25,3	144	160	179	83	167,6 \pm 22,8	145	165	184
4	155	158,7 \pm 28,0	140	158	171	149	165,5 \pm 29,4	145	161	183
5	216	163,9 \pm 29,2	144	160	178	217	171,4 \pm 37,4	148	167	188
6	268	170,5 \pm 31,9	148	165	191	210	167,5 \pm 30,3	146	166	184
7	292	166,1 \pm 29,4	145	166	184	224	169,9 \pm 37,7	146	164	186
8	337	169,1 \pm 33,0	146	168	186	284	170,8 \pm 30,8	149	169	192
9	388	173,8 \pm 33,3	147	170	192	322	176,3 \pm 31,4	156	175	196
10	394	173,2 \pm 33,9	149	169	196	321	171,0 \pm 32,2	147	170	191
11	439	175,7 \pm 35,2	152	171	196	345	174,6 \pm 32,7	154	173	192
12	469	170,9 \pm 35,0	146	166	191	344	172,4 \pm 31,5	151	170	189
13	409	166,2 \pm 34,5	143	161	185	330	167,2 \pm 29,3	146	167	184
14	363	170,8 \pm 36,9	145	167	190	277	173,0 \pm 38,0	147	168	189
15	230	166,7 \pm 34,3	143	162	185	197	173,1 \pm 35,3	147	169	195
16	246	167,3 \pm 30,2	148	163	185	217	176,9 \pm 35,4	156	172	193
17	236	163,8 \pm 29,6	143	160	180	195	176,1 \pm 35,7	150	174	197
18	130	169,5 \pm 31,7	148	167	187	109	171,6 \pm 29,8	150	170	191
19	54	167,9 \pm 32,9	140	165	187	54	178,6 \pm 29,5	158	175	192
20	29	162,4 \pm 26,7	140	166	181	26	188,8 \pm 39,8	159	182	202

Tabla 174

GLUCOSA: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	35	80,4 \pm 10,7	72	80	86	36	79,3 \pm 18,8	71,5	75,5	82,5
3	80	79,7 \pm 9,8	72	80	85	83	78,6 \pm 10,6	71	78	86
4	155	76,4 \pm 9,1	70	75	81	147	77,0 \pm 11,3	70	76	82
5	221	77,8 \pm 10,0	70	78	84	217	76,7 \pm 10,9	70	76	81
6	266	79,3 \pm 11,0	72	78	86	212	78,9 \pm 11,1	72	78	85
7	290	79,7 \pm 10,7	72	78	86	224	78,3 \pm 9,6	72	78	82
8	336	80,7 \pm 11,8	73	80	86	283	78,7 \pm 10,2	72	78	85
9	385	81,5 \pm 15,4	74	80	88	323	79,7 \pm 10,1	73	80	86
10	392	81,7 \pm 11,1	74	81	88	319	79,8 \pm 12,9	72	79	86
11	438	81,4 \pm 9,8	75	81	87	347	81,1 \pm 11,9	74	80	88
12	468	82,0 \pm 12,9	74	80	88	346	79,5 \pm 14,9	72	78	84
13	410	80,7 \pm 10,5	73	80	88	329	79,6 \pm 10,1	72	80	86
14	376	80,5 \pm 10,8	72	80	87	292	81,4 \pm 20,1	73	80	86
15	237	82,3 \pm 11,2	74	82	90	202	79,8 \pm 13,6	73	79	85
16	252	79,4 \pm 11,3	71	78	86	221	78,9 \pm 13,2	71	78	84
17	237	78,7 \pm 19,8	71	76	83	196	76,5 \pm 82,6	70	75,5	81
18	130	80,6 \pm 15,5	72	78	85	109	77,9 \pm 19,6	70	76	81
19	54	79,5 \pm 9,5	73	78	85	53	79,3 \pm 6,0	76	79	85
20	29	79,1 \pm 8,8	73	79	85	26	79,8 \pm 6,2	74	80	84

Tabla 175

COLESTEROL LDL: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	2	168,1 \pm 15,4	157,2	168,1	179,0	3	136,5 \pm 32,0	105,4	134,8	169,4
3	5	121,2 \pm 28,0	105,4	114,6	115,6	11	138,3 \pm 32,1	111,0	141,0	161,4
4	11	133,2 \pm 31,5	118,6	132,4	145,4	12	130,9 \pm 33,7	106,9	130,7	139,4
5	29	128,8 \pm 32,2	110,6	131,6	148,2	38	136,6 \pm 46,2	108,0	129,1	152,4
6	55	126,2 \pm 35,9	103,4	125,2	145,6	43	126,6 \pm 33,5	104,4	121,8	140,2
7	51	114,9 \pm 28,3	97,0	116,4	134,4	55	128,8 \pm 38,67	103,0	126,4	141,4
8	82	122,9 \pm 27,3	99,8	122,6	137,0	72	125,0 \pm 27,3	108,9	131,6	142,8
9	103	126,0 \pm 28,8	105,4	122,0	146,8	101	123,6 \pm 28,8	106,4	125,4	142,2
10	108	126,8 \pm 27,6	106,6	127,4	142,6	96	121,9 \pm 29,6	105,4	120,5	139,5
11	132	128,3 \pm 31,7	104,1	123,2	148,2	108	124,1 \pm 27,6	103,9	124,3	140,4
12	135	124,3 \pm 31,7	105,4	126,0	142,6	86	123,0 \pm 29,4	100,0	118,3	140,8
13	133	113,8 \pm 32,9	96,6	113,2	134,8	103	114,8 \pm 26,9	94,0	116,2	132,2
14	102	112,5 \pm 31,7	93,6	113,2	128,0	82	119,9 \pm 39,9	95,4	116,9	139,0
15	103	107,6 \pm 29,2	90,2	107,0	122,4	59	115,0 \pm 36,2	97,6	108,8	136,2
16	77	110,6 \pm 31,4	87,6	106,4	127,2	57	109,7 \pm 36,8	92,0	103,8	127,8
17	51	107,1 \pm 26,8	88,2	103,2	123,6	46	114,6 \pm 36,2	95,2	115,7	134,6
18	48	110,8 \pm 33,0	89,1	110,9	129,7	36	109,1 \pm 31,7	87,1	108,2	129,6
19	27	110,5 \pm 33,2	86,8	101,0	143,8	24	106,7 \pm 25,3	89,0	96,0	126,9
20	12	91,9 \pm 25,2	69,8	95,7	110,8	15	116,3 \pm 29,9	87,4	118,4	134,6

Tabla 176

COLESTEROL HDL: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	2	48,0 \pm 16,9	36	48	60	3	39,6 \pm 0,5	39	40	40
3	5	42,4 \pm 9,5	34	42	45	11	43,7 \pm 9,7	36	43	50
4	11	51,3 \pm 12,8	40	51	60	12	54,0 \pm 15,3	43	49,5	62
5	30	56,7 \pm 11,7	52	58	64	38	59,4 \pm 13,2	51	57,5	68
6	59	57,7 \pm 13,9	48	57	65	45	54,4 \pm 10,4	50	53	60
7	53	60,2 \pm 13,5	50	57	67	57	55,2 \pm 13,5	46	56	66
8	85	57,5 \pm 14,3	47	56	67	78	57,8 \pm 14,3	49	56,5	65
9	104	59,0 \pm 16,5	49	57	67	104	55,5 \pm 13,4	46	53,5	63
10	113	59,6 \pm 15,0	51	59	66	97	55,1 \pm 12,6	47	54	62
11	137	59,7 \pm 14,3	48	59	69	109	56,4 \pm 13,4	48	54	63
12	141	58,9 \pm 18,2	46	57	68	91	55,5 \pm 13,4	47	54	65
13	134	54,2 \pm 12,6	46	53	63	103	51,9 \pm 13,0	41	52	59
14	103	53,7 \pm 14,3	43	52	60	83	54,9 \pm 14,2	46	54	62
15	103	49,8 \pm 12,7	42	48	58	62	52,8 \pm 11,9	46	50	60
16	78	50,9 \pm 14,0	42	47	58	58	56,9 \pm 17,8	48	54	61
17	51	50,6 \pm 10,4	43	50	59	47	53,4 \pm 14,6	42	54	61
18	48	51,0 \pm 12,1	42	50	58	37	55,5 \pm 13,7	47	53	63
19	27	50,8 \pm 14,5	40	49	62	24	56,0 \pm 9,8	50	55	59
20	12	48,9 \pm 11,4	40	45	59	15	64,9 \pm 15,2	54	60	74

Tabla 177

TRIGLICERIDOS: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	3	76,6 \pm 48,2	36	64	130	4	63,2 \pm 24,9	49,5	74,5	77,0
3	13	64,5 \pm 26,2	42	70	72	20	61,9 \pm 18,5	42,5	70,0	73,5
4	33	86,5 \pm 74,1	50	70	86	34	63,6 \pm 30,1	46,0	62,5	72,0
5	57	64,8 \pm 32,9	41	57	79	65	69,0 \pm 29,4	48,0	64,0	81,0
6	97	68,1 \pm 29,8	45	63	87	74	63,9 \pm 26,6	43,0	60,0	83,0
7	101	69,9 \pm 31,0	47	62	87	85	70,0 \pm 22,8	56,0	70,0	84,0
8	121	64,6 \pm 32,4	43	59	78	105	63,7 \pm 23,1	44,0	63,0	80,0
9	167	62,4 \pm 28,3	41	59	72	151	66,8 \pm 25,4	48,0	64,0	78,0
10	177	71,5 \pm 39,0	47	69	79	149	76,5 \pm 35,7	51,0	70,0	95,0
11	209	72,5 \pm 34,9	48	69	80	167	70,9 \pm 29,8	49,0	70,0	84,0
12	203	70,2 \pm 27,4	50	70	84	153	78,9 \pm 33,4	60,0	70,0	90,0
13	190	76,7 \pm 36,1	52	70	93	161	74,2 \pm 31,0	54,0	70,0	80,0
14	186	82,0 \pm 39,7	52	73	100	154	81,9 \pm 34,1	57,0	79,0	102
15	147	78,4 \pm 37,6	49	68	102	125	83,3 \pm 42,1	53,0	76,0	100
16	129	85,5 \pm 42,6	50	81	107	128	90,0 \pm 43,1	57,5	82,0	114
17	104	87,0 \pm 46,2	61	80	106	111	86,5 \pm 35,0	57,0	82,0	102
18	82	88,2 \pm 35,5	60	87	113	66	84,4 \pm 44,8	48,0	78,0	106
19	41	96,6 \pm 51,6	60	91	114	37	75,7 \pm 34,6	47,0	74,0	100
20	20	86,0 \pm 35,6	59	88	104	18	87,3 \pm 60,9	49,0	61,5	105

Tabla 178

COLESTEROL VLDL: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	3	15,3 \pm 9,6	7,2	12,8	26,0	4	12,6 \pm 4,9	9,9	14,9	15,4
3	13	12,9 \pm 5,2	8,4	14,0	14,4	20	12,3 \pm 3,7	8,5	14,0	14,7
4	33	17,3 \pm 14,8	10,0	14,0	17,2	34	12,7 \pm 6,0	9,2	12,5	14,4
5	57	12,9 \pm 6,5	8,2	11,4	15,8	65	13,8 \pm 5,8	9,6	12,8	16,2
6	97	13,6 \pm 5,9	9,0	12,6	17,4	74	12,7 \pm 5,3	8,6	12,0	16,6
7	101	13,9 \pm 6,2	9,4	12,4	17,4	85	14,0 \pm 4,5	11,2	14,0	16,8
8	121	12,9 \pm 6,4	8,6	11,8	15,6	105	12,7 \pm 4,6	8,8	12,6	16,0
9	167	12,4 \pm 5,6	8,2	11,8	14,4	151	13,3 \pm 5,0	9,6	12,8	15,6
10	177	14,3 \pm 7,8	9,4	13,8	15,8	149	15,3 \pm 7,1	10,2	14,0	19,0
11	209	14,5 \pm 6,9	9,6	13,8	16,0	167	14,1 \pm 5,9	9,8	14,0	16,8
12	203	14,0 \pm 5,4	10,0	14,0	16,8	153	15,7 \pm 6,6	12,0	14,0	18,0
13	190	15,3 \pm 7,2	10,4	14,0	18,6	161	14,8 \pm 38,4	10,8	14,0	16,0
14	186	16,4 \pm 7,9	10,4	14,6	20,0	154	16,3 \pm 6,8	11,4	15,8	20,4
15	147	15,6 \pm 7,5	9,8	13,6	20,4	125	16,6 \pm 8,4	10,6	15,2	20,0
16	129	17,1 \pm 8,5	10,0	16,2	21,4	128	18,0 \pm 8,6	11,5	16,4	22,8
17	104	17,4 \pm 9,2	12,2	16,0	21,3	111	17,3 \pm 7,0	11,4	16,4	20,4
18	82	17,6 \pm 7,1	12,0	17,4	22,6	66	16,8 \pm 8,9	9,6	15,6	21,2
19	41	19,3 \pm 10,3	12,0	18,2	22,8	37	15,1 \pm 6,9	9,4	14,8	20,0
20	20	17,2 \pm 7,1	11,8	17,7	20,9	18	17,4 \pm 12,1	9,8	12,3	21,0

Tabla 179

CT/HDL: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	2	5,2 \pm 2,0	3,8	5,2	6,6	3	4,8 \pm 0,7	4,1	4,7	5,6
3	5	4,2 \pm 0,5	3,9	4,3	4,4	11	4,5 \pm 1,0	3,8	4,4	5,4
4	11	3,9 \pm 0,7	3,4	3,8	4,1	13	3,4 \pm 1,1	3,0	3,7	4,0
5	30	3,6 \pm 1,4	3,0	3,4	3,9	38	3,6 \pm 1,0	2,9	3,2	4,3
6	59	3,5 \pm 1,0	2,9	3,4	4,1	45	3,6 \pm 0,9	2,9	3,5	4,1
7	53	3,2 \pm 0,7	2,8	3,0	3,7	57	3,7 \pm 1,0	3,1	3,2	3,9
8	85	3,4 \pm 0,8	2,9	3,4	4,0	78	3,5 \pm 0,8	2,9	3,4	4,0
9	104	3,5 \pm 0,9	2,8	3,4	3,9	104	3,6 \pm 0,9	3,0	3,5	4,0
10	113	3,5 \pm 1,0	2,8	3,3	3,9	97	3,6 \pm 0,9	2,9	3,5	4,1
11	137	3,4 \pm 0,8	2,8	3,3	3,9	109	3,5 \pm 0,8	3,0	3,5	4,0
12	141	3,5 \pm 1,0	2,8	3,4	4,1	91	3,6 \pm 1,0	2,9	3,3	4,0
13	134	3,4 \pm 0,8	2,8	3,4	3,9	103	3,6 \pm 0,9	2,9	3,6	4,2
14	103	3,5 \pm 0,9	2,8	3,4	4,1	83	3,6 \pm 1,0	2,8	3,4	4,2
15	103	3,6 \pm 1,0	3,0	3,3	4,1	62	3,5 \pm 1,0	2,8	3,3	4,0
16	79	3,5 \pm 1,0	2,9	3,4	4,0	58	3,3 \pm 1,0	2,8	3,1	3,5
17	51	3,5 \pm 0,9	2,9	3,2	3,8	47	3,7 \pm 1,5	2,9	3,4	4,0
18	48	3,6 \pm 0,9	3,2	3,6	4,0	37	3,4 \pm 1,3	2,7	3,1	3,7
19	27	3,7 \pm 1,2	2,8	3,6	4,0	24	3,1 \pm 0,5	2,7	2,9	3,3
20	12	3,3 \pm 0,8	2,8	2,9	3,7	15	3,1 \pm 0,5	2,7	3,1	3,3

Tabla 180

LDL/HDL : FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	2	3,7 \pm 1,6	2,6	3,7	4,9	3	3,4 \pm 0,7	2,7	3,3	4,2
3	5	2,9 \pm 0,6	2,7	2,9	3,1	11	3,3 \pm 1,0	2,5	3,2	4,2
4	11	2,6 \pm 0,6	2,1	2,7	2,9	12	2,5 \pm 0,7	2,0	2,6	2,8
5	29	2,4 \pm 1,2	1,8	2,2	2,6	38	2,4 \pm 0,9	1,7	2,0	2,9
6	55	2,3 \pm 0,9	1,7	2,1	2,7	43	2,3 \pm 0,8	1,7	2,3	3,2
7	51	2,0 \pm 0,7	1,5	1,8	2,6	55	2,4 \pm 0,9	1,9	2,1	2,6
8	82	2,2 \pm 0,7	1,7	2,1	2,8	72	2,3 \pm 0,8	1,7	2,3	2,7
9	103	2,2 \pm 0,8	1,6	2,2	2,7	101	2,3 \pm 0,8	1,8	2,3	2,7
10	108	2,2 \pm 0,9	1,6	2,1	2,7	96	2,3 \pm 0,8	1,7	2,2	2,7
11	132	2,2 \pm 0,7	1,7	2,1	2,6	108	2,3 \pm 0,7	1,8	2,2	2,7
12	135	2,2 \pm 0,9	1,6	2,2	2,8	86	2,3 \pm 0,8	1,7	2,2	2,6
13	133	2,2 \pm 0,7	1,6	2,1	2,6	103	2,3 \pm 0,8	1,7	2,3	3,0
14	102	2,2 \pm 0,8	1,6	2,1	2,7	82	2,3 \pm 1,0	1,6	2,1	2,8
15	103	2,3 \pm 0,9	1,7	2,0	2,6	59	2,3 \pm 0,9	1,6	2,1	2,7
16	77	2,3 \pm 0,8	1,7	2,1	2,8	57	2,1 \pm 0,9	1,6	1,8	2,3
17	51	2,2 \pm 0,8	1,5	2,0	2,5	46	2,2 \pm 0,9	1,7	2,1	2,6
18	48	2,2 \pm 0,8	1,7	2,3	2,6	36	2,1 \pm 1,2	1,5	2,0	2,3
19	27	2,3 \pm 1,0	1,6	2,3	2,6	24	1,9 \pm 0,5	1,5	1,7	2,0
20	12	1,9 \pm 0,8	1,4	1,7	2,3	15	1,8 \pm 0,4	1,5	1,9	2,0

Tabla 181

TABLAS Y FIGURAS

APOPROTEINA A: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	2	162,0 \pm 45,2	130	162	194	3	134 \pm 1,0	133	134	135
3	5	134,0 \pm 18,5	141	141	142	11	132,3 \pm 17,8	112	137	144
4	10	155,6 \pm 35,7	124	153	189	11	147,4 \pm 29,5	127	157	171
5	22	160,1 \pm 15,3	150	160	173	16	144,4 \pm 16,8	135	142	157
6	35	154,7 \pm 18,1	142	151	167	26	140,6 \pm 22,3	126	141	156
7	32	155,2 \pm 20,1	138	153	172	30	149,7 \pm 21,1	136	151	166
8	49	156,7 \pm 23,3	143	154	170	47	154,6 \pm 21,6	140	151	171
9	62	155,3 \pm 22,6	141	157	169	63	147,3 \pm 18,6	136	150	160
10	74	156,7 \pm 24,5	139	153	174	64	146,4 \pm 19,3	134	144	157
11	83	157,2 \pm 26,5	139	159	174	83	151,3 \pm 21,4	136	148	165
12	93	154,6 \pm 26,0	134	155	172	48	146,9 \pm 23,3	128	151	166
13	87	143,8 \pm 24,9	125	145	164	70	138,1 \pm 14,7	126	139	151
14	61	135,2 \pm 19,9	119	133	150	51	143,2 \pm 19,2	126	143	160
15	69	133,5 \pm 21,5	121	133	145	39	133,9 \pm 17,5	123	133	142
16	49	138,2 \pm 20,8	126	138	149	34	145,9 \pm 23,3	129	143	161
17	33	140,1 \pm 16,4	132	141	151	29	145,2 \pm 23,0	134	142	166
18	21	137,9 \pm 17,1	130	137	145	24	146,1 \pm 21,0	129	145	164
19	15	139,7 \pm 24,7	124	138	158	17	152,7 \pm 15,8	146	149	152
20	9	147,2 \pm 31,9	125	153	169	10	161,7 \pm 27,7	145	159	173

Tabla 182

APOPROTEINA B : FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles		
			25	50	75			25	50	75
2	2	105,0 \pm 31,1	83	105	127	3	100,0 \pm 7,0	95	97	108
3	5	85,0 \pm 13,4	76	76	91	11	95,3 \pm 16,7	81	102	107
4	10	92,1 \pm 24,2	85	87	96	11	86,0 \pm 20,6	69	85	100
5	22	82,8 \pm 14,0	70	83	97	16	98,8 \pm 22,8	86,5	97,5	197
6	35	82,6 \pm 13,9	71	84	92	26	88,1 \pm 19,3	76	85,5	96
7	32	84,2 \pm 15,1	75	80	93	30	89,2 \pm 23,3	72	83,5	104
8	49	82,8 \pm 13,8	73	82	91	47	86,1 \pm 13,3	75	88	95
9	61	80,6 \pm 13,6	71	79	89	63	85,9 \pm 17,2	75	87	97
10	74	84,3 \pm 16,5	74	83	91	64	85,7 \pm 17,2	76	85	96,5
11	83	84,2 \pm 19,1	70	83	97	83	85,2 \pm 16,0	72	86	95
12	93	86,5 \pm 20,7	70	82	98	47	89,2 \pm 24,1	73	84	96
13	87	83,3 \pm 20,8	68	79	93	70	84,1 \pm 18,7	73	82	93
14	61	80,7 \pm 16,0	69	81	90	51	78,5 \pm 15,9	69	77	90
15	69	78,1 \pm 15,8	68	78	91	39	84,0 \pm 23,0	71	80	97
16	49	80,1 \pm 16,0	68	77	90	34	81,2 \pm 17,5	69	79,5	96
17	33	79,6 \pm 18,4	72	79	93	29	79,9 \pm 18,9	71	82	94
18	21	89,4 \pm 26,3	68	87	93	24	84,2 \pm 25,5	68	80,5	91,5
19	15	84,2 \pm 16,6	74	84	92	17	72,0 \pm 15,0	60	68	85
20	9	74,6 \pm 14,7	64	76	80	10	83,8 \pm 16,1	73	80,5	97

Tabla 183

PESO: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	35	14,0 \pm 1,8	12,8	14,0	15,2	36	13,9 \pm 1,3	13,1	13,6	14,5
3	81	15,9 \pm 1,8	14,5	16,0	17,2	83	15,9 \pm 2,0	14,6	15,4	17,2
4	158	18,2 \pm 2,7	16,6	18,0	20,0	149	18,0 \pm 2,4	16,4	18,0	19,6
5	224	20,9 \pm 4,0	18,6	20,0	22,8	224	20,1 \pm 3,2	18,0	20,0	22,0
6	279	23,9 \pm 4,8	21,0	23,0	25,4	226	23,7 \pm 3,9	21,0	23,4	25,2
7	307	25,7 \pm 3,9	23,0	25,0	28,5	231	25,6 \pm 4,9	22,4	25,0	28,0
8	349	30,1 \pm 6,1	25,4	29,0	33,6	289	28,6 \pm 5,0	25,0	28,0	31,0
9	405	32,6 \pm 6,0	28,4	32,0	36,0	327	32,5 \pm 6,1	28,0	31,2	36,0
10	407	36,5 \pm 6,6	31,4	35,2	40,0	327	36,5 \pm 7,6	30,4	35,4	41,0
11	453	40,5 \pm 8,4	35,0	39,0	45,0	353	40,5 \pm 7,7	35,0	40,0	46,0
12	479	44,9 \pm 9,1	38,0	44,0	50,5	350	44,9 \pm 8,7	39,0	44,0	50,0
13	425	50,4 \pm 9,8	44,0	49,6	56,6	338	49,9 \pm 7,8	44,5	50,0	54,5
14	388	57,6 \pm 11,1	50,2	56,4	64,4	299	53,5 \pm 8,3	48,0	52,6	57,0
15	252	61,6 \pm 11,5	54,0	61,0	67,7	209	55,2 \pm 8,3	49,0	55,0	60,0
16	270	64,4 \pm 9,5	58,0	64,2	70,0	232	54,5 \pm 6,8	50,0	54,0	58,5
17	251	68,0 \pm 9,9	61,0	67,0	74,0	215	55,3 \pm 7,3	50,0	55,0	60,0
18	136	69,5 \pm 8,4	63,0	69,0	75,0	117	56,7 \pm 6,5	52,0	55,0	60,0
19	55	69,6 \pm 9,1	65,0	68,0	74,5	56	52,8 \pm 7,2	52,0	56,2	61,2
20	30	67,9 \pm 8,7	61,0	64,5	73,3	27	86,4 \pm 9,2	52,5	56,0	61,0

Tabla 184

TALLA: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	35	89,2 \pm 4,8	85	89	93	36	89,4 \pm 4,7	86	88	91
3	81	98,7 \pm 5,3	95	99	103	83	98,0 \pm 5,1	94	98	101
4	158	106,8 \pm 5,2	103	106	110	149	106,0 \pm 5,1	103	106	109
5	224	113,6 \pm 6,3	209	113	117	224	112,5 \pm 5,2	109	112	116
6	279	120,3 \pm 6,1	116	120	124	226	120,1 \pm 5,8	116	120	124
7	307	125,2 \pm 5,9	121	125	129	231	124,4 \pm 6,4	120	124	129
8	349	131,1 \pm 6,3	127	131	134	289	129,9 \pm 5,5	127	130	134
9	405	135,7 \pm 5,9	131	136	139	327	135,5 \pm 5,9	131	135	139
10	407	140,6 \pm 6,3	136	140	145	327	141,4 \pm 7,4	136	141	146
11	453	146,1 \pm 7,2	141	146	150	353	146,9 \pm 7,1	142	147	152
12	479	152,1 \pm 8,2	146	152	157	350	153,1 \pm 7,2	148	153	158
13	425	158,8 \pm 8,7	153	159	164	338	157,6 \pm 6,4	154	157	162
14	388	154,0 \pm 8,5	160	165	171	299	159,3 \pm 6,5	155	159	164
15	252	169,5 \pm 8,2	164	169	175	209	160,2 \pm 5,9	156	160	164
16	270	172,7 \pm 6,9	168	173	177	232	160,2 \pm 6,7	156	160	164
17	251	175,1 \pm 7,0	170	174	179	215	160,9 \pm 6,1	157	160	165
18	136	174,8 \pm 7,0	170	174	179	117	162,5 \pm 6,3	158	163	166
19	55	173,9 \pm 6,6	170	173	179	56	161,3 \pm 6,7	158	161	165
20	30	174,1 \pm 7,1	167	175	180	27	162,3 \pm 6,0	158	161	1

Tabla 185

INDICE DE QUETELET: FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	35	17,6 \pm 2,2	16,5	17,1	18,9	36	17,4 \pm 1,2	16,5	17,1	18,0
3	81	16,3 \pm 1,8	15,6	16,1	16,8	83	16,5 \pm 1,6	15,3	16,2	17,6
4	158	15,9 \pm 1,8	15,1	15,9	16,9	149	16,0 \pm 1,5	14,9	16,0	16,9
5	224	16,0 \pm 1,7	14,9	15,9	17,2	224	15,9 \pm 1,9	14,6	15,7	16,8
6	279	16,4 \pm 2,0	15,0	16,0	17,2	226	16,3 \pm 1,9	15,0	16,1	17,1
7	307	16,3 \pm 1,7	15,1	16,1	17,3	231	16,4 \pm 2,2	15,0	16,0	17,2
8	349	17,3 \pm 2,4	15,6	16,8	18,6	289	16,9 \pm 2,2	15,3	16,6	17,9
9	405	17,6 \pm 2,5	15,9	17,3	18,9	327	17,6 \pm 2,6	15,7	17,2	19,0
10	407	18,3 \pm 2,6	16,4	17,9	19,9	327	18,1 \pm 2,9	16,0	17,8	19,9
11	453	18,6 \pm 3,0	16,6	18,2	20,4	353	18,6 \pm 2,7	16,5	18,5	20,4
12	479	19,2 \pm 2,8	17,3	18,8	20,7	350	19,0 \pm 2,9	17,0	18,7	20,7
13	425	19,8 \pm 2,8	17,8	19,5	21,4	338	20,0 \pm 2,6	18,2	19,7	21,7
14	388	21,0 \pm 3,0	18,8	20,5	23,0	299	21,0 \pm 2,9	19,0	20,6	22,3
15	252	21,3 \pm 3,0	19,3	20,8	22,7	209	21,5 \pm 3,1	19,2	20,8	23,1
16	270	21,5 \pm 2,5	19,7	21,2	23,0	232	21,2 \pm 2,6	19,5	20,9	22,8
17	251	22,1 \pm 2,5	20,3	21,9	23,7	215	21,3 \pm 2,5	19,8	20,8	22,8
18	136	22,7 \pm 2,3	21,0	22,3	24,1	117	21,4 \pm 2,2	20,0	21,1	22,4
19	55	23,0 \pm 2,6	21,6	22,6	24,3	56	21,9 \pm 2,5	20,1	21,7	23,5
20	30	22,3 \pm 2,4	20,8	21,5	23,9	27	21,5 \pm 3,0	20,0	21,7	23,1

Tabla 186

ACIDO URICO : FRECUENCIA, MEDIAS POR EDADES Y SEXO

EDAD (AÑOS)	VARONES					MUJERES				
	Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75			Casos	Media \pm DE (mg/dl)	Percentiles 25 50 75		
2	2	2,0 \pm 0,7	1,5	2,0	2,6	-				
3	3	2,7 \pm 0,6	2,0	3,1	3,2	5	2,5 \pm 0,6	2,4	2,5	3,2
4	5	2,8 \pm 0,3	2,5	3,0	3,0	4	2,2 \pm 0,8	1,5	2,2	3,0
5	6	2,4 \pm 0,8	1,5	2,7	2,8	7	2,3 \pm 0,3	2,1	2,4	2,8
6	10	2,4 \pm 0,4	2,1	2,5	2,8	6	3,4 \pm 2,3	2,1	2,6	8,1
7	8	2,3 \pm 0,8	1,8	1,9	2,8	6	2,3 \pm 0,8	2,2	2,4	3,6
8	11	2,9 \pm 1,0	1,8	3,1	3,8	7	2,5 \pm 0,6	2,1	2,8	3,4
9	24	2,8 \pm 0,8	2,2	2,7	3,6	19	2,4 \pm 0,7	2,0	2,5	3,7
10	17	2,4 \pm 0,7	1,9	2,3	2,5	24	2,6 \pm 0,7	2,1	2,6	4,9
11	28	2,8 \pm 0,9	2,2	2,7	3,4	24	2,6 \pm 0,8	2,2	2,5	5,0
12	27	3,1 \pm 1,2	2,2	3,1	3,7	13	2,9 \pm 0,6	2,7	2,9	4,6
13	23	3,9 \pm 1,0	3,0	3,9	5,0	25	2,8 \pm 0,8	2,2	2,6	4,6
14	17	4,1 \pm 0,6	3,7	4,1	4,6	18	2,9 \pm 0,8	2,3	3,1	4,3
15	15	4,6 \pm 0,9	3,6	4,5	5,2	10	2,4 \pm 0,8	1,9	2,2	3,5
16	12	4,2 \pm 0,7	3,5	4,2	4,7	7	3,3 \pm 0,8	2,8	3,1	4,8
17	10	4,2 \pm 0,7	3,7	4,1	4,6	5	2,6 \pm 0,9	2,4	2,6	3,6
18	4	4,6 \pm 0,5	4,2	4,6	5,0	4	3,2 \pm 0,8	2,6	3,4	4,1
19	5	4,6 \pm 1,2	3,6	4,4	5,4	6	3,0 \pm 0,8	2,4	2,9	4,1
20	2	4,4 \pm 0,1	4,3	4,4	4,5	2	3,0 \pm 0,8	3,0	3,0	3,1

Tabla 187

ASOCIACION DE LAS DIFERENTES VARIABLES Y MEDIDAS ANTROPOMETRICAS COMPARANDO PERCENTILES > 75
CON PERCENTILES NORMALES (25-75)

	pas	pad	ct	ldl	hdl	tg	gluc	apoa	apob	au	cthdl	ldlhd	I.Q.	peso	talla
pas	-	7,95	1,34		0,70	1,79	1,31	0,62		3,76			3,30	4,82	4,20
pad	7,95	-	2,03		0,71	1,40	1,98	0,68		2,95			2,61	2,71	2,25
ct	1,34	2,03	-	105,8	2,41	1,31	1,84	2,65	8,79		1,86	2,01	1,22	0,75	0,72
ldl-c			105,8	-					11,88		4,29	5,26		0,66	0,53
hdl-c	0,70	0,71	2,41		-			7		0,35	0,19	0,17	0,75	0,56	0,59
tg	1,79	1,40	1,31			-	0,76		2,50		1,91	1,45	1,82	1,92	1,96
gl	1,31	1,98	1,84			0,76	-			1,66			1,16		
apoa	0,62	0,68	2,65		7			-		0,40	0,32	0,32		0,53	0,53
apob			8,79	11,88		2,50			-		4,13	4,33	1,40		0,50
au	3,76	2,95			0,35		1,66	0,40		-			2,89	4,58	4,17
cthdl			1,86	4,29	0,19	1,91		0,32	4,13		-	381,93			
ldlhd			2,01	5,26	0,17	1,45		0,32	4,33		381,93		1,28		
I.Q.	3,30	2,61	1,22		0,75	1,82	1,16		1,40	2,89		1,28		13,34	2,44
peso	4,82	2,71	0,75	0,66	0,56	1,92		0,53		4,58			13,34		27,98
talla	4,20	2,25	0,72	0,53	0,59	1,96		0,53	0,50	4,17			2,44	27,98	

Tabla 188

PAS=Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; CT= Colestero total; LDL-C= Colesterol LDL; HDL-C= Colesterol HDL;
TG=Triglicéridos; GL= Glucosa; apoa= Apoproteína A; apob= Apoproteína B; au= ácido úrico; cthdl= Colesterol total /colesterol HDL;
ldlhd= Colesterol; LDL/colesterol HDL; IQ= Indice de Quetelet.

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL DE PEARSON ENTRE LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

	pas	pad	ct	ldl	hdl	tg	gluc	lp(a)	apoa	apob	au	cthdl	ldlhd	IQ	peso	talla	edad
pas		0,48 ^b	0,01 ^b	-0,07 ^b	-0,09 ^b	0,15 ^c	0,03 ^b	-0,06 ^d	-0,15 ^b	-0,02 ^b		0,03 ^A		0,49 ^d	0,59 ^d	0,56 ^c	0,53 ^d
pad	0,48 ^b		0,04 ^c	-0,04 ^c	-0,09 ^b	0,08 ^c	0,07 ^d	0,03 ^d	-0,11 ^d	0		0,05 ^c	0,03 ^A	0,32 ^d	0,39 ^c	0,34 ^c	0,34 ^b
ct	0,01 ^b	0,04 ^c		0,91 ^d	0,34 ^c	0,12 ^b	0,14 ^d		0,38 ^d	0,71 ^d		0,38 ^A	0,41 ^A		-0,02 ^d	0	
ldl-c	-0,07 ^b	-0,04 ^c	0,91 ^d		-0,04 ^d	0,09 ^d	0,02 ^d		0,14 ^d	0,72 ^d		0,66 ^A	0,71 ^A		-0,19 ^d	-0,22 ^d	
hdl-c	-0,09 ^b	-0,09 ^b	0,34 ^c	-0,04 ^d		-0,10 ^d	-0,02 ^d	0,03 ^d	0,67 ^b	-0,04 ^b		-0,67 ^A	-0,65 ^A		-0,18 ^b	-0,11 ^b	
tg	0,15 ^c	0,08 ^c	0,12 ^b	0,09 ^d	-0,10 ^d		-0,05 ^d		-0,13 ^d	0,39 ^d		0,29 ^A	0,16 ^A		0,21 ^d	0,18 ^d	
gl	0,03 ^b	0,07 ^d	0,14 ^d	0,02 ^d	-0,02 ^d	-0,05 ^d			-0,02 ^b	-0,01 ^b		0,02 ^c	0,03 ^c	0,04 ^d	0,04 ^d	0,04 ^d	0,03 ^d
lp(a)	-0,06 ^d	0,03 ^d			0,03 ^d							0,13 ^c	0,14 ^c				
apoa	-0,15 ^b	-0,11 ^d	0,38 ^d	0,14 ^d	0,67 ^b	-0,13 ^d	-0,02 ^b			-0,01 ^d		-0,43 ^A	-0,40 ^A		-0,26 ^d	-0,19 ^d	
apob	-0,02 ^b	0	0,71 ^d	0,72 ^d	-0,04 ^b	0,39 ^d	-0,01 ^b		-0,01 ^d			0,54 ^A	0,53 ^A		-0,10 ^d	-0,15 ^d	
au												0,08 ^d	0,05 ^d	0,39 ^b	0,50 ^c	0,44 ^d	0,40 ^c
cthdl	0,03 ^A	0,05 ^c	0,38 ^A	0,66 ^A	-0,67 ^A	0,29 ^A	0,02 ^A	0,13 ^c	-0,43 ^A	0,54 ^A	0,08 ^d		0,99 ^d	0,11 ^d	0,04 ^A	-0,04 ^A	-0,03 ^c
ldlhd	0	0,03 ^c	0,41 ^A	0,71 ^A	-0,65 ^A	0,16 ^A	0,03 ^A	0,14 ^c	-0,40 ^A	0,53 ^A	0,05 ^d	0,99 ^d		0,08 ^d	-0,01 ^A	-0,08 ^A	-0,07 ^c
IQ	0,49 ^d	0,32 ^d					0,04 ^d				0,39 ^b	0,11 ^d	0,08 ^A		0,83 ^A	0,58 ^A	0,59 ^d
peso	0,59 ^d	0,39 ^c	-0,02 ^d	-0,19 ^d	-0,18 ^b	0,21 ^d	0,04 ^d		-0,26 ^d	-0,10 ^d	0,50 ^d	0,04 ^A	-0,01 ^A	0,83 ^A		0,92 ^c	0,87 ^d
talla	0,56 ^c	0,34 ^c	0	-0,22 ^c	-0,11 ^b	0,18 ^d	0,04 ^d		-0,19 ^d	-0,15 ^d	0,44 ^c	-0,04 ^A	-0,08 ^A	0,58 ^A	0,92 ^c		0,92 ^d
edad	0,53 ^d	0,34 ^b					0,03 ^d				0,40 ^b	-0,03 ^c	-0,07 ^c	0,59 ^d	0,87 ^d	0,92 ^d	

Tabla 189

A= $\leq 0,001$ b= $\leq 0,01$ c= $\leq 0,005$ d= $\leq 0,05$

pas= Presión arterial sistólica; pad=Presión arterial diastólica; ct= Colesterol total; ldl-c= colesterol ldl; hdl-c= colesterol hdl; tg= triglicéridos; gl= glucosa; lp(a)=lipoproteína a; apoa= apoproteína A; apob= apoproteína B; au=ácido úrico; cthdl=colesterol total/colesterol hdl; ldlhd= colesterol ldl/colesterol hdl; IQ=Índice de Quetelet

Periodo (años)	Evolucion medias de Presion arterial, Glucosa y Lípidos entre 1986-1992. Ambos sexos								
	PAS	PAD	CT	LDL	HDL	TG	GL	CT/HDL	LDL/HDL
86-88	109,8	59,9	183,6	120,7	58,5	86,8	81,8	3,5	2,2
89	111,1	61,2	173,0	116,0	58,2	62,7	77,3	3,2	2,0
90	113,0	60,3	171,7	119,1	52,4	68,5	80,5	3,6	2,3
91	109,4	59,1	166,6	123,3	50,6	59,9	80,9	3,8	2,6
92	106,0	59,1	157,4	120,8	53,5	66,4	78,9	3,6	2,4
86-92	109,6	59,3	170,4	119,7	55,5	75,3	79,9	3,5	2,3

Tabla 190

Periodo (años)	Evolucion valores medios de Presion arterial, Glucosa y Lípidos entre 1986-1992. VARONES								
	PAS	PAD	CT	LDL	HDL	TG	GL	CT/HDL	LDL/HDL
86-88	110,7	60,0	184,4	120,8	58,8	86,7	82,9	3,5	2,2
89	112,4	61,4	171,2	116,2	58,2	62,9	77,5	3,2	2,0
90	113,3	60,1	170,8	117,6	52,7	69,1	80,9	3,6	2,3
91	110,3	59,3	163,3	121,7	50,0	57,7	81,6	3,8	2,5
92	106,8	59,3	155,3	118,0	54,7	65,9	78,4	3,5	2,3
86-92	110,5	60,0	169,1	118,9	55,8	75,0	80,5	3,5	2,2

Tabla 191

Periodo (años)	Evolucion valores medios de Presion arterial, Glucosa y Lípidos entre 1986-1992. MUJERES								
	PAS	PAD	CT	LDL	HDL	TG	GL	CT/HDL	LDL/HDL
86-88	108,6	59,7	182,7	120,7	58,1	87,0	80,6	3,5	2,2
89	109,3	60,9	175,3	115,7	58,2	62,5	77	3,3	2,0
90	112,7	60,6	172,8	120,9	51,9	67,8	79,9	3,6	2,4
91	108,3	58,5	170,5	125,4	51,3	62,6	80,1	3,8	2,6
92	105,2	59,0	159,9	123,8	52,2	67,0	78,3	3,7	2,5
86-92	108,5	59,7	172,0	120,8	55,2	75,8	79,2	3,5	2,3

Tabla 192

Periodo (años)	Evolucion valores Percentiles y Moda de Colesterol entre 1986-1992							
	5	10	25	50	75	90	95	MODA
86-88	123	137	157	180	206	233	250	185
89	132	140	152	169	190	212	227	160
90	132	138	151	169	189	209	225	180
91	125	133	146	165	182	205	219	180
92	114	120	138	156	175	195	210	160
86-92	122	132	147	167	189	214	229	160

Tabla 193

Periodo (años)	Evolucion valores Percentiles y moda de colesterol LDL entre 1986-1992							
	5	10	25	50	75	90	95	MODA
86-88	57,8	68,2	93,3	118,7	146	169,8	186,6	131
89	70,8	81,2	96,4	114,7	134,6	154,2	163,4	116,8
90	77,2	86,0	101,2	119,5	136,2	153,2	162,4	102
91	80,4	87,4	105,6	122,8	139,6	157,2	171,8	96,4
92	81,2	87,6	119,0	119,0	138,2	151,4	161,6	108,8
86-92	69,4	81,4	98,6	118,2	139,2	158,4	173,0	105,4

Tabla 194

Periodo (años)	Evolucion valores Percentiles y Moda de Colesterol HDL entre 1986-1992							
	5	10	25	50	75	90	95	MODA
86-88	34	39	47	56	68	82	91	60
89	40	45	50	68	64	73	78	58
90	35	39	45	52	59	67	72	56
91	31	35	40	49	59	69	75	40
92	35	38	44	53	62	70	74	54
86-92	35	39	46	54	63	74	82	50

Tabla 195

Colesterol (mg/dl)	Evolucion diferentes valores de Colesterol entre 1986-1992					
	86-88	89	90	91	92	86-92
Casos	2014	1612	1446	1594	2041	8707
>160 (%)	71,95	63,15	61,47	55,58	41,84	58,52
>170 (%)	61,57	48,40	46,9	40,40	29,83	45,40
>180 (%)	50,00	35,80	33,47	26,90	18,96	33,07
>200 (%)	29,00	16,00	14,38	12,23	8,42	16,27
>220 (%)	15,30	6,94	6,29	4,01	2,89	7,30
>240 (%)	7,90	2,48	1,86	1,63	0,93	3,10
>260 (%)	3,67	0,55	0,34	0,69	0,24	1,19

Tabla 196

C-LDL (mg/dl)	Evolucion diferentes valores C-LDL entre 1986-1992					
	86-88	89	90	91	92	86-92
Casos	697	538	392	329	362	2313
≤ 110 (%)	40,17	43,68	30,52	31,30	36,18	38,82
111-120 (%)	11,13	14,12	12,24	15,19	15,19	13,22
121-129 (%)	7,51	1,11	12,75	11,85	12,43	10,63
>130 (%)	40,03	29,18	34,4	39,20	34,53	35,58

Tabla 197

C-HDL (mg/dl)	Evolucion diferentes valores C-HDL entre 1986-1992					
	86-88	89	90	91	92	86-92
Casos	737	543	396	329	369	2370
<35 (%)	5,02	0,36	3,53	8,81	4,93	4,21
35-50 (%)	31,20	27,25	41,91	47,72	36,43	35,18
51-60 (%)	24,32	35,17	35,60	24,01	31,23	29,70
>60 (%)	39,48	37,20	18,93	19,45	27,39	30,88

Tabla 198

Periodo (años)	Evolucion valores Percentiles y Moda de Trigliceridos entre 1986-1992							
	5	10	25	50	75	90	95	MODA
86-88	37	44	60	81	104	138	162	100
89	30	34	43	55	76	103	120	42
90	31	35	44	50	80	117	146	38
91	29	32	39	54	72	95	113	70
92	34	38	50	70	72	85	108	70
86-92	33	38	50	70	91	120	147	70

Tabla 199

Periodo (años)	Evolucion valores Percentiles y moda de colesterol CT/HDL entre 1986-1992							
	5	10	25	50	75	90	95	MODA
86-88	2,1	2,3	2,7	3,3	4,0	5	5,8	2,9
89	2,3	2,5	2,8	3,2	3,6	4,2	4,5	2,7
90	2,6	2,8	3,1	3,5	4,0	4,6	5,2	3,1
91	2,4	2,7	3,1	3,7	4,3	5,2	5,7	3,7
92	2,3	2,5	2,9	3,5	4,1	4,8	5,3	3,3
86-92	2,2	2,5	2,9	3,4	4,0	4,7	5,3	4,0

Tabla 200

Periodo (años)	Evolucion valores Percentiles y Moda de Colesterol LDL/HDL entre 1986-1992							
	5	10	25	50	75	90	95	MODA
86-88	0,8	1,1	1,5	2,0	2,7	3,5	4,3	1,6
89	1,1	1,3	1,6	2,0	2,4	2,9	3,2	1,6
90	1,4	1,6	1,9	2,2	2,6	3,2	3,5	2,2
91	1,3	1,5	1,9	2,4	3,0	3,7	4,2	1,2
92	1,2	1,4	1,7	2,3	2,8	3,5	3,8	2,1
86-92	1,1	1,3	1,7	2,1	2,7	3,4	3,9	1,

Tabla 201

MEDIAS DE PESO, I.Q., TALLA, PAS VARONES

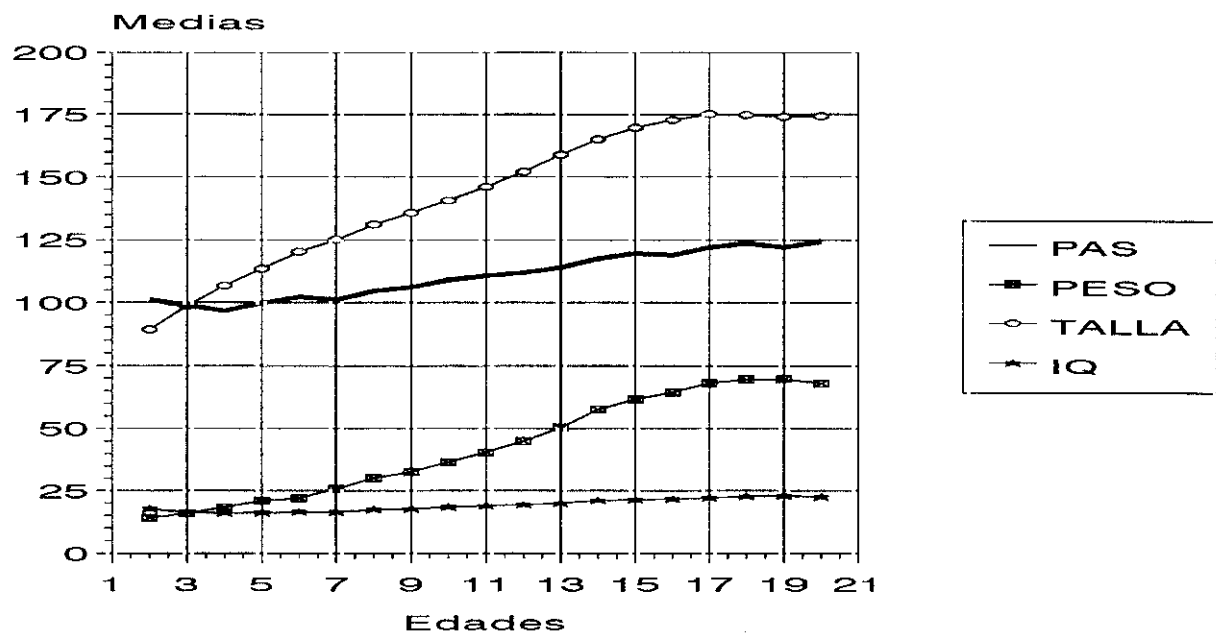


Figura 1

MEDIAS DE PESO I.Q., TALLA, PAS MUJERES

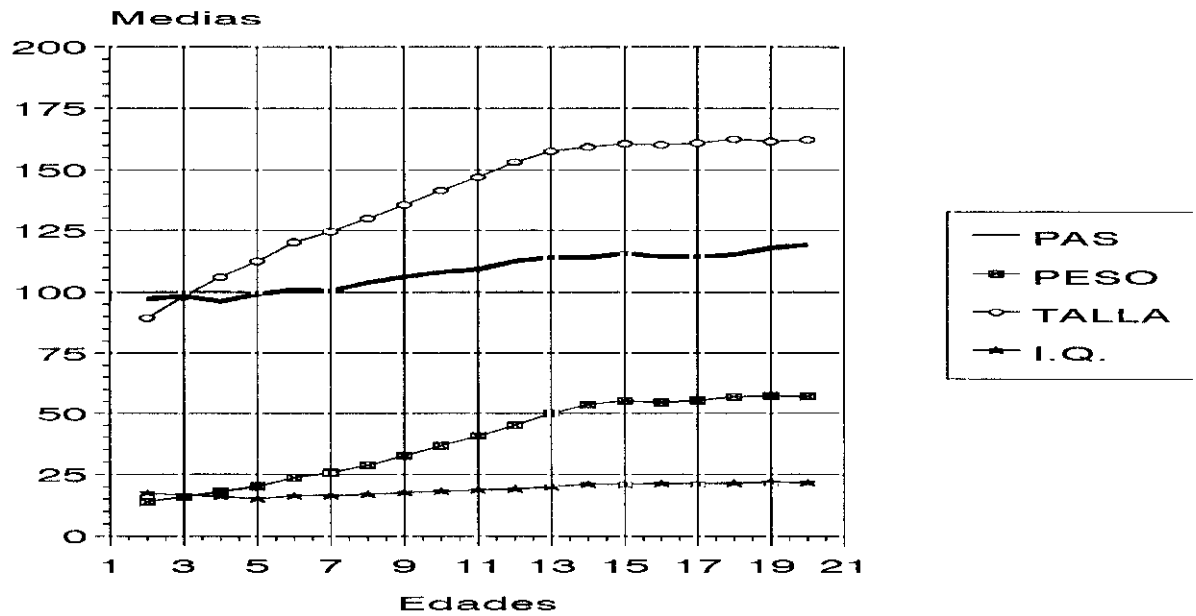


Figura 2

MEDIAS DE PESO, I.Q., TALLA, PAD VARONES

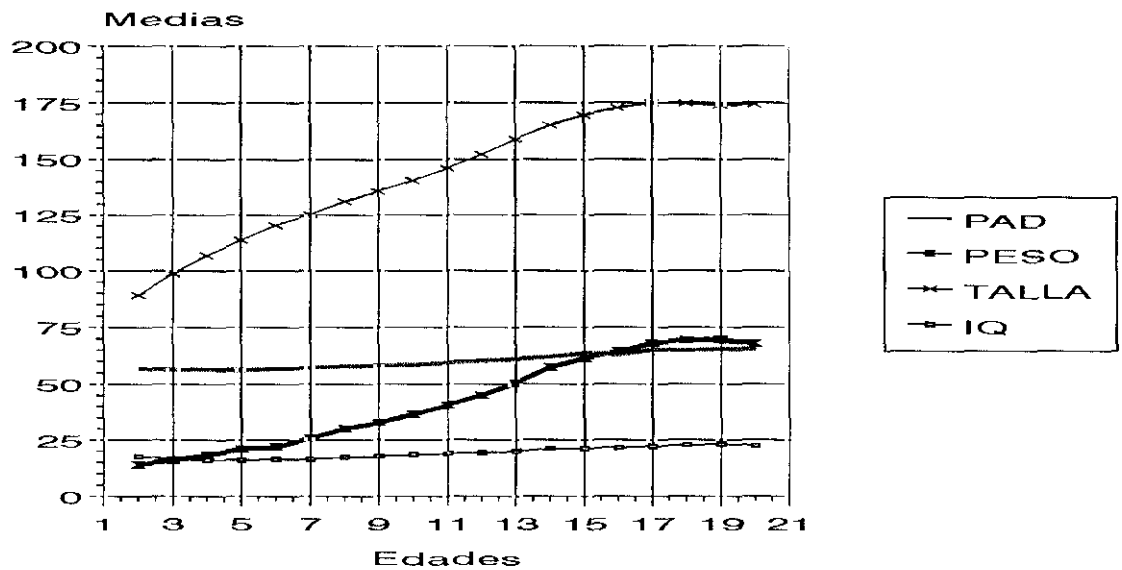


Figura 3

MEDIAS DE PESO, I.Q., TALLA, PAD MUJERES

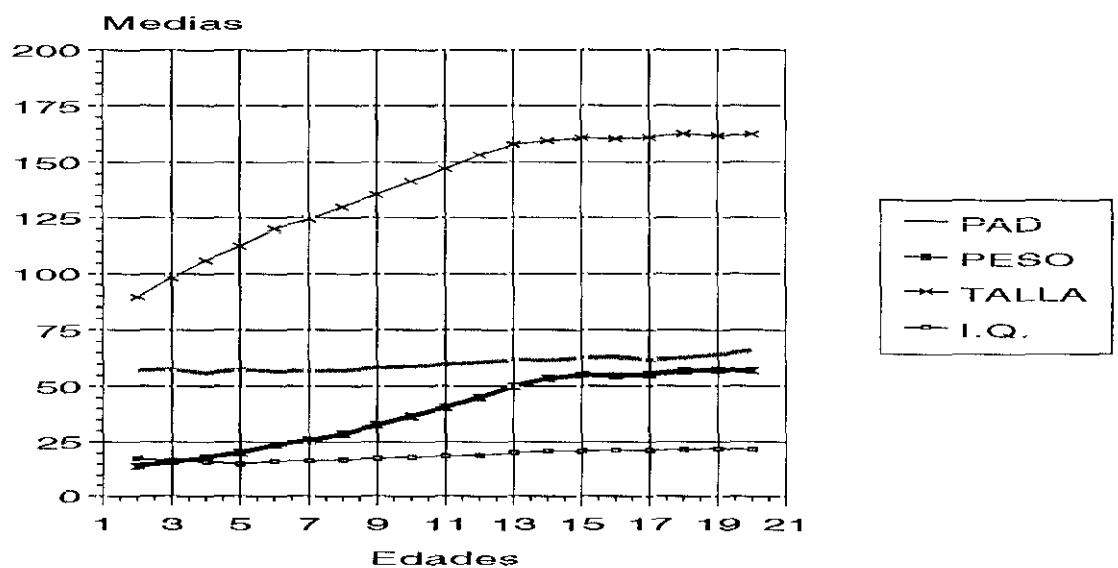


Figura 4

MEDIAS DE P.A.S. POR EDAD Y SEXO

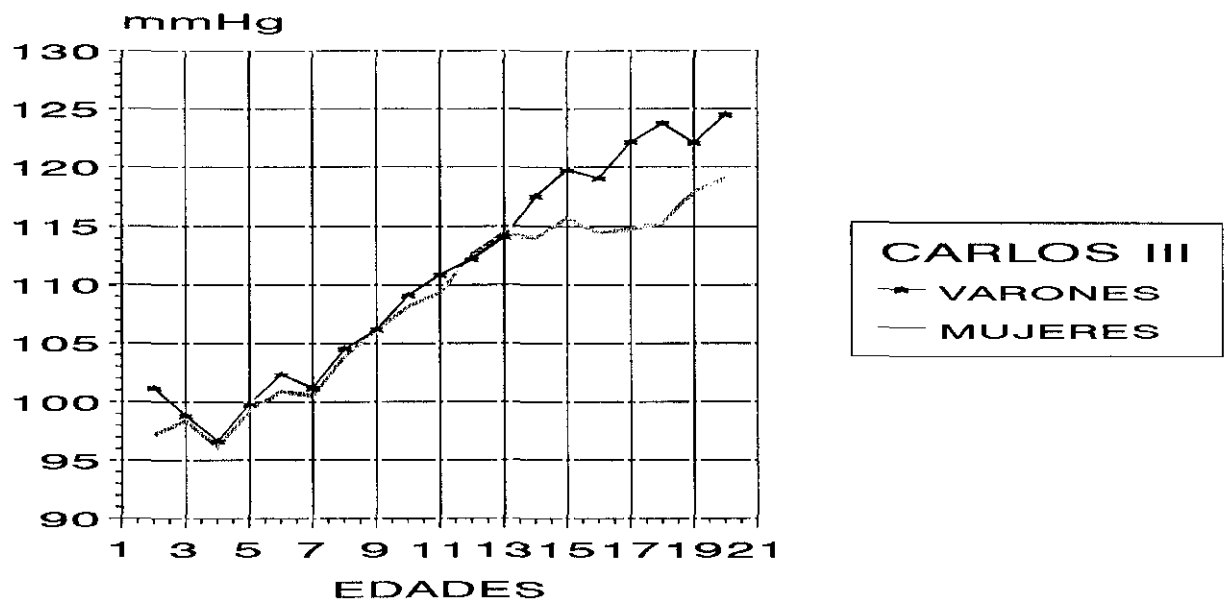


Figura 5

MEDIAS DE P.A.D. POR EDAD Y SEXO

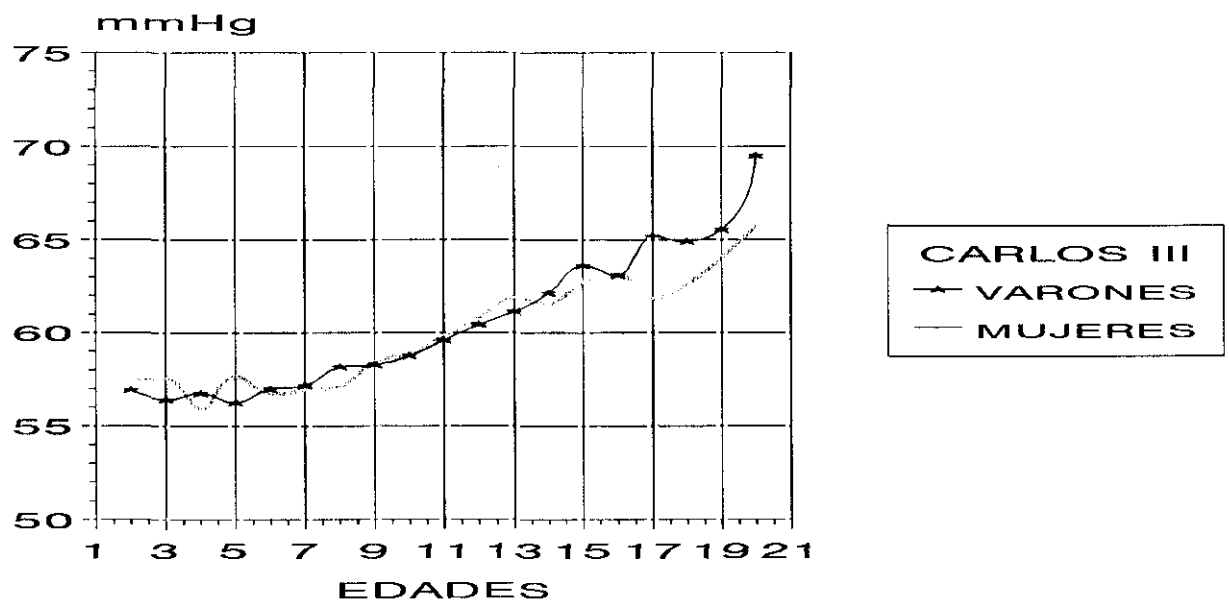


Figura 6

MEDIAS DE I.Q. POR EDAD Y SEXO

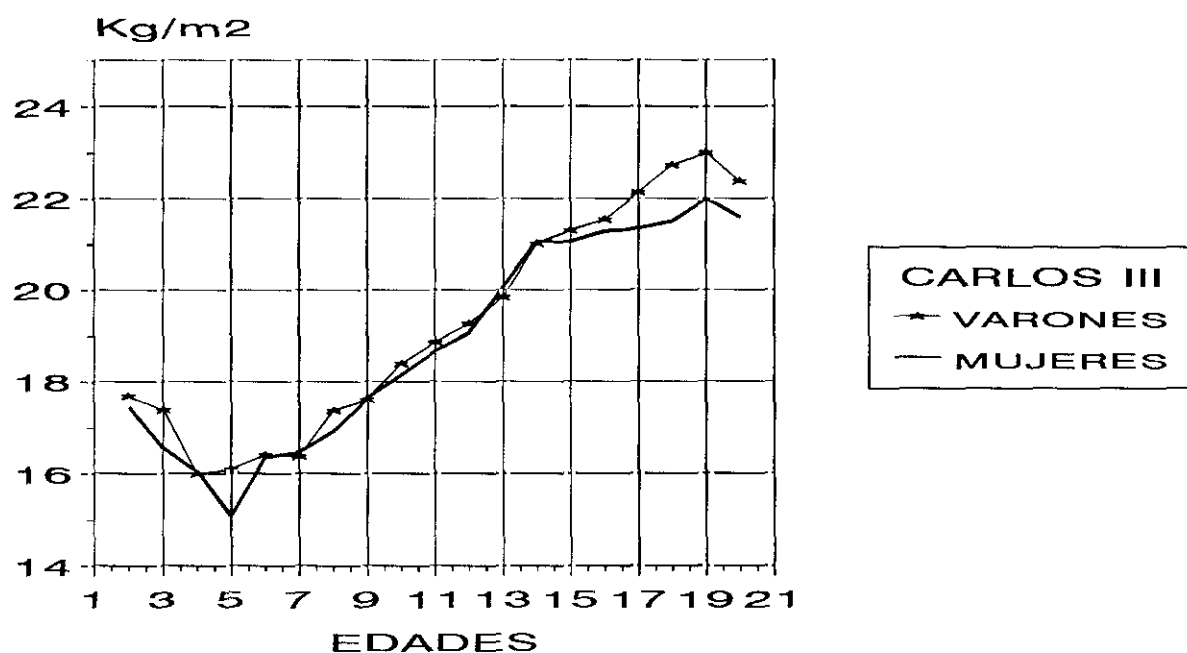


Figura 7

MEDIAS DE A.URICO POR EDAD Y SEXO

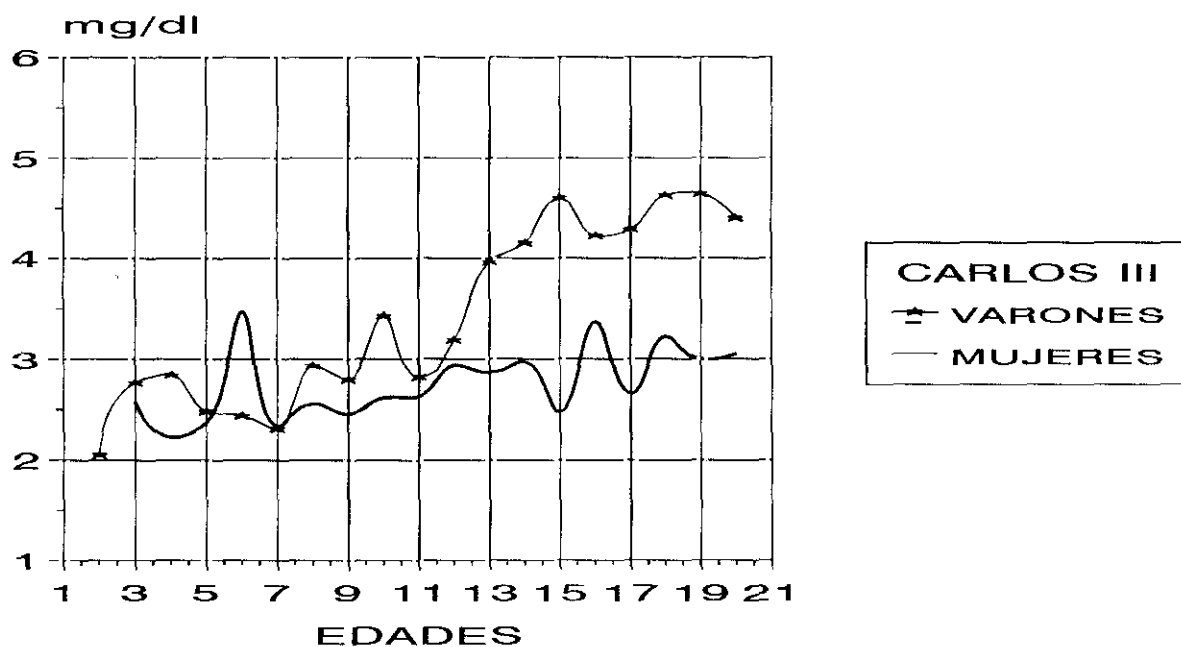


Figura 8

MEDIAS DE PAS (VARONES)

TASK FORCE-POOL-CARLOS III

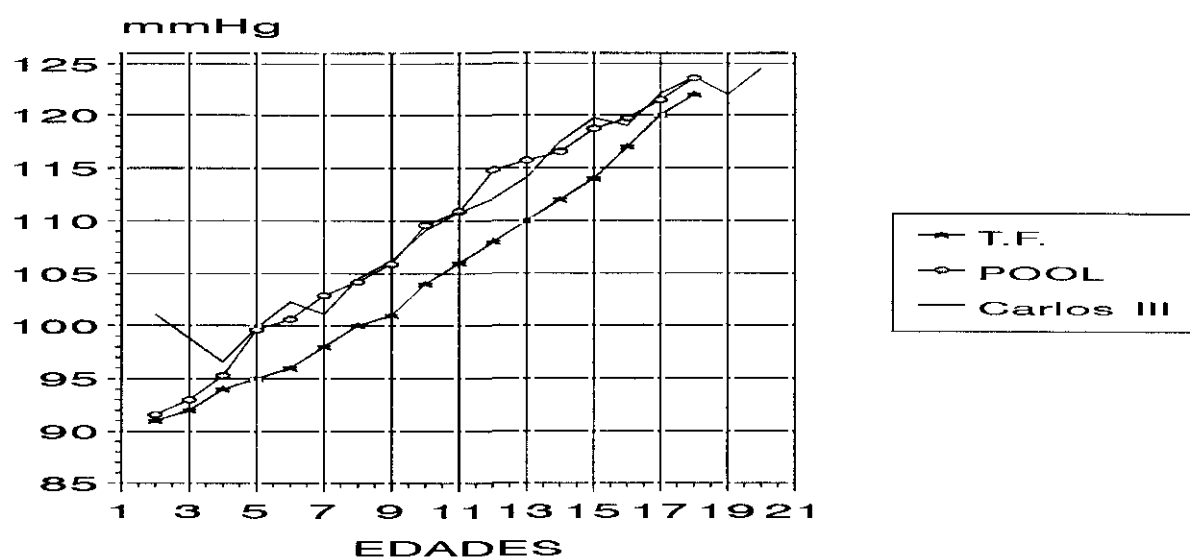


Figura 9

MEDIAS DE PAS (MUJERES)

TASK FORCE-POOL-CARLOS III

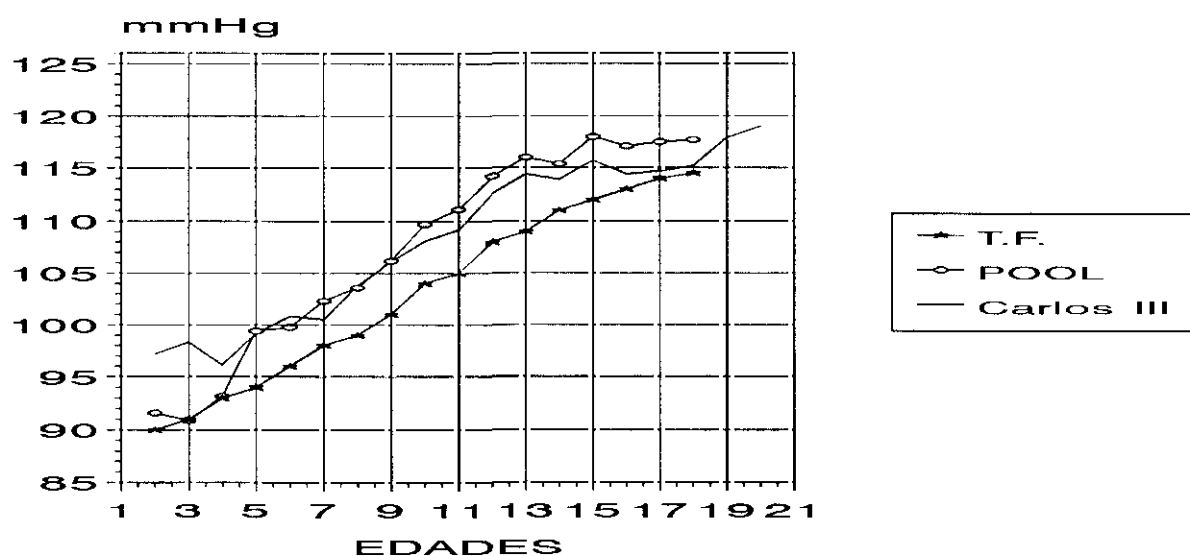


Figura 10

MEDIAS DE PAD (VARONES)

TASK FORCE-POOL-CARLOS III

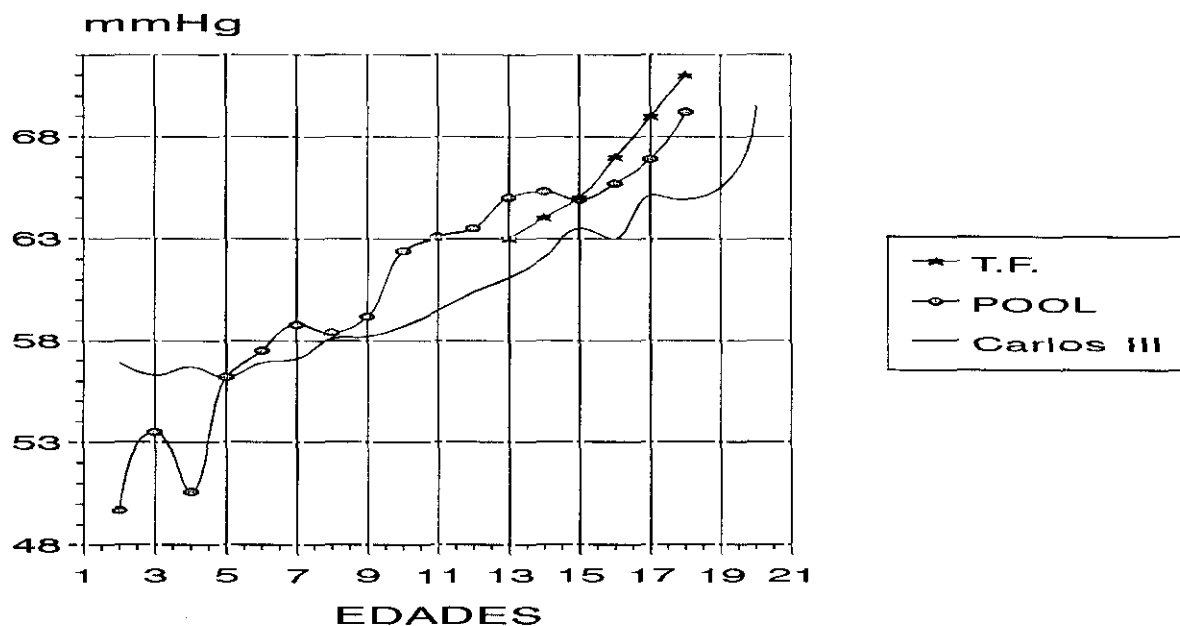


Figura 11

MEDIAS DE PAD (MUJERES)

TASK FORCE-POOL-CARLOS III

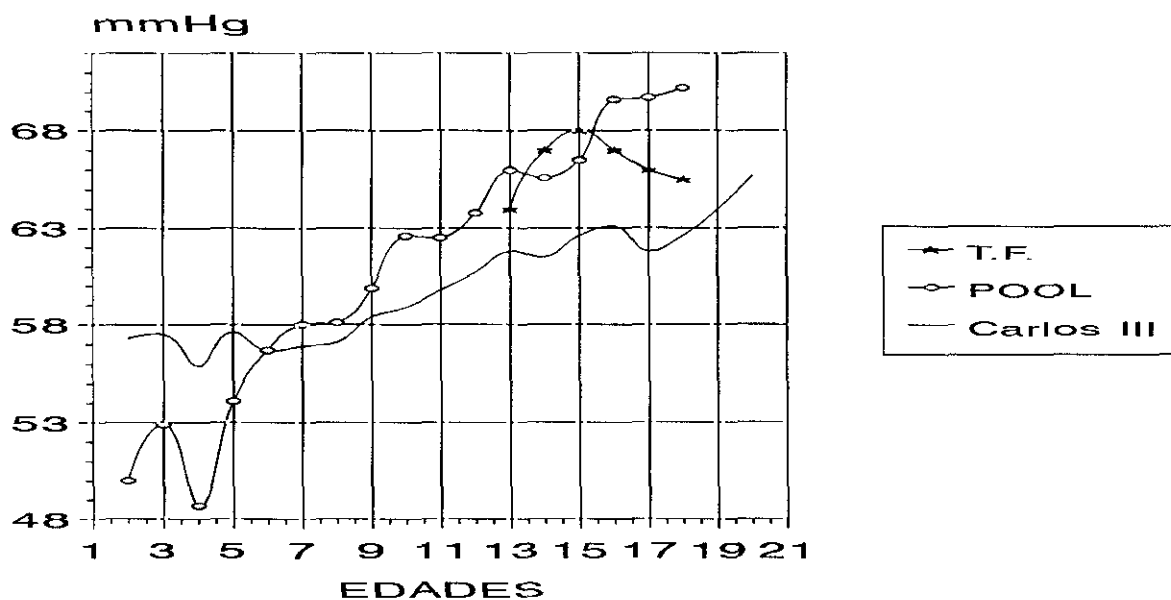


Figura 12

MEDIAS DE COLESTEROL POR EDAD Y SEXO

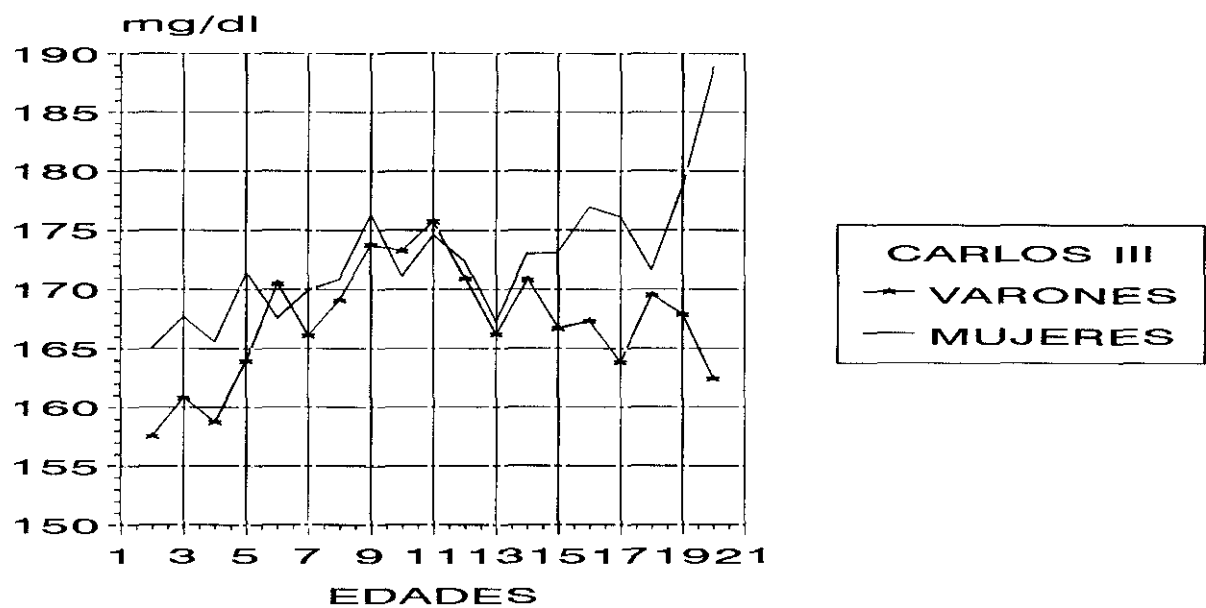


Figura 13

MEDIAS DE C-LDL POR EDAD Y SEXO

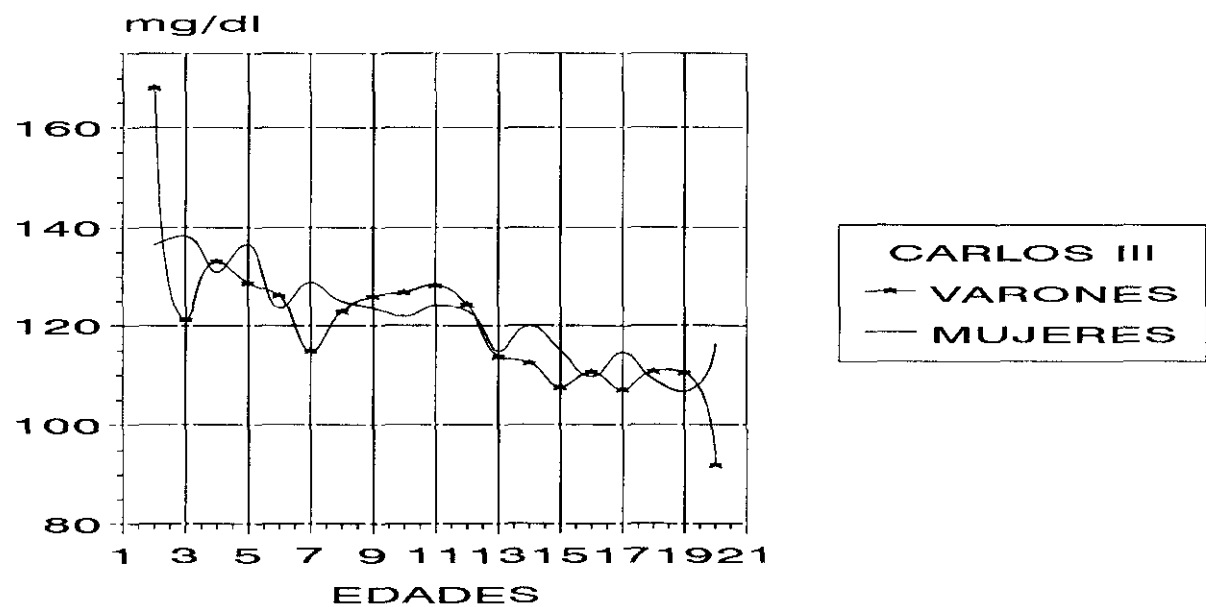


Figura 14

MEDIAS DE C-HDL POR EDAD Y SEXO

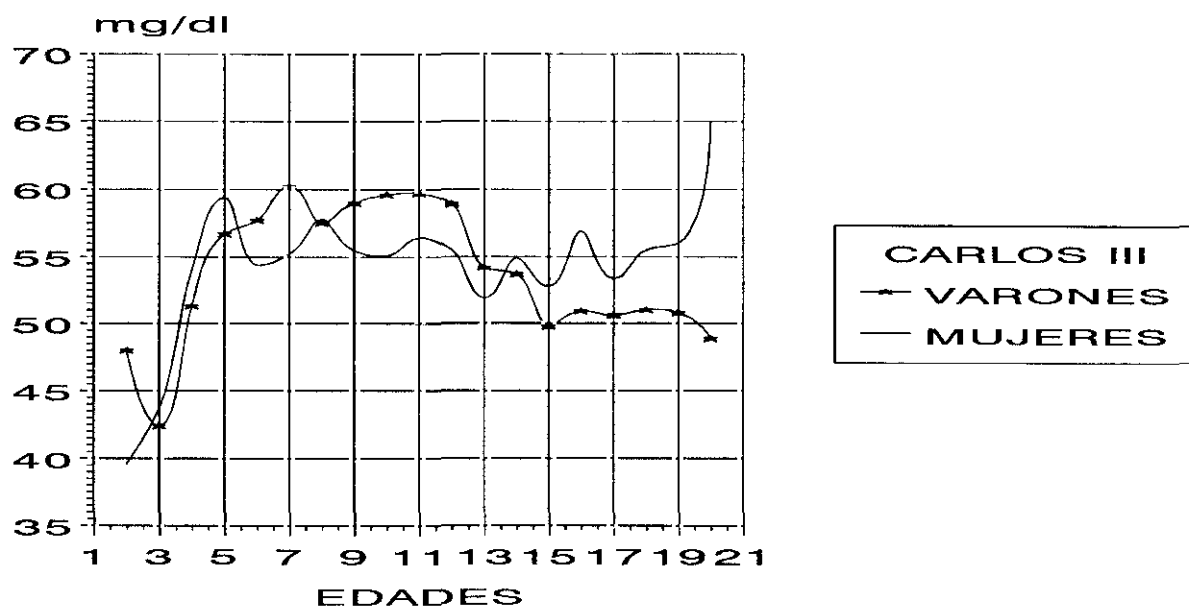


Figura 15

MEDIAS DE C-VLDL POR EDAD Y SEXO

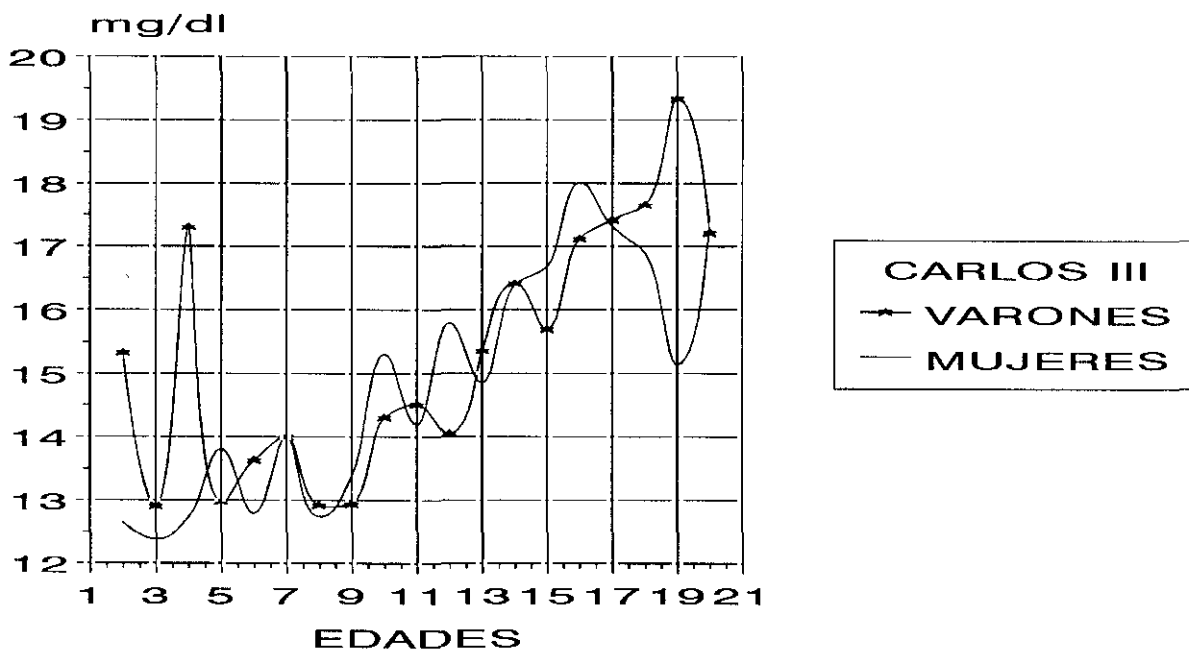


Figura 16

COLESTEROL (VARONES)

NAVARRA-CARLOS III

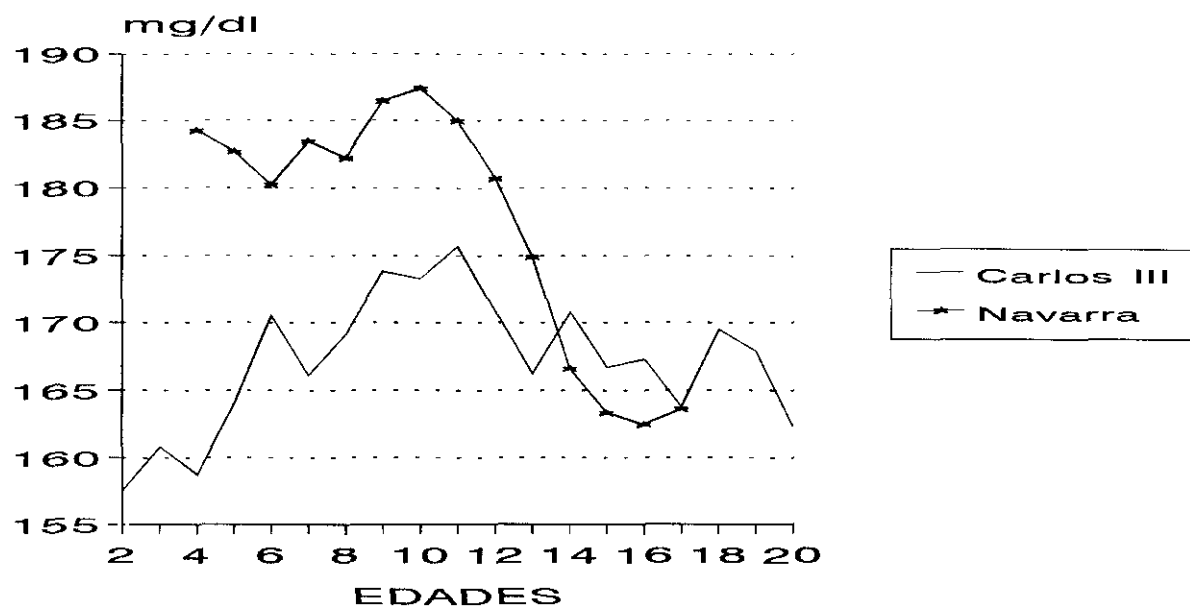


figura 17

COLESTEROL (MUJERES)

NAVARRA-CARLOS III

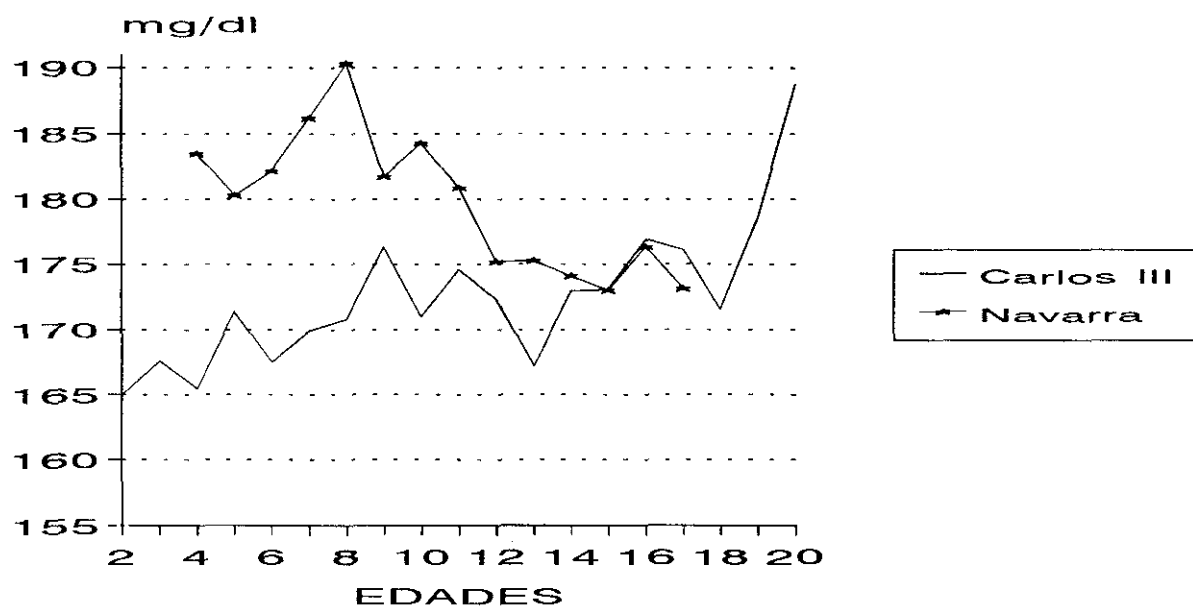


Figura 18

COLESTEROL (VARONES)

CARLOS III - NICAM

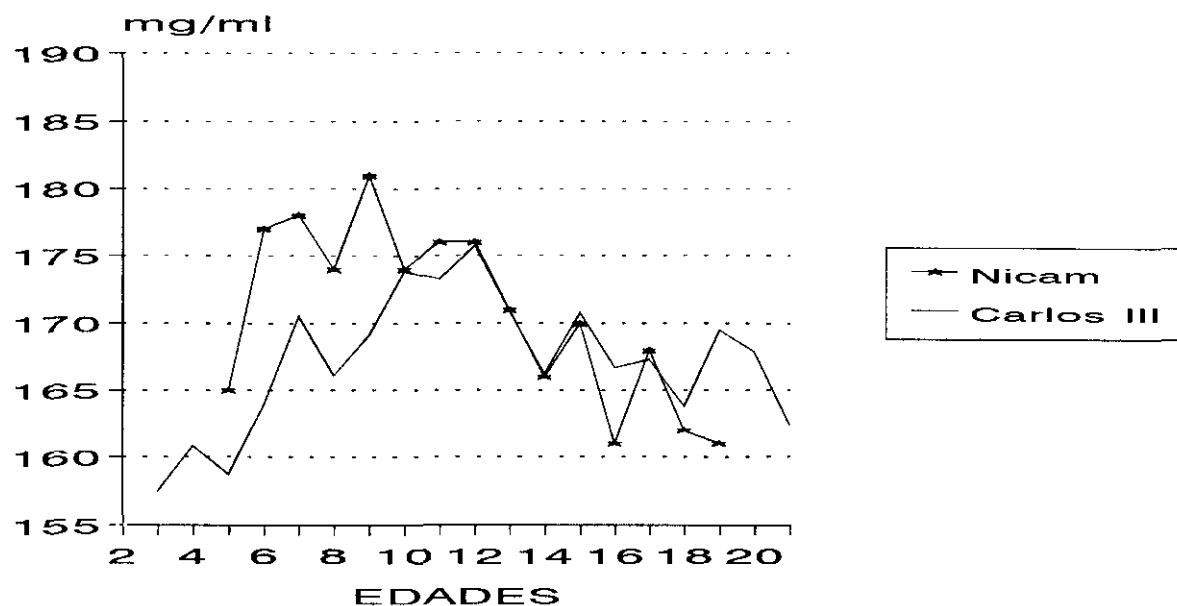


Figura 19

COLESTEROL (MUJERES)

NICAM - C.III

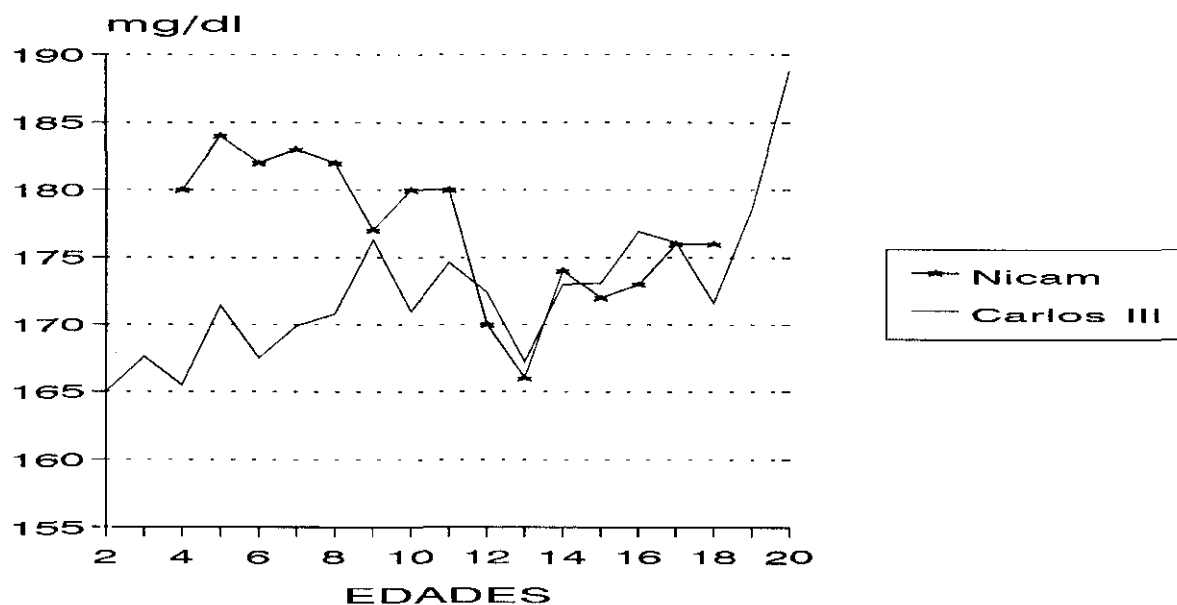


Figura 20

COLESTEROL (VARONES)

AHF-CARLOS III

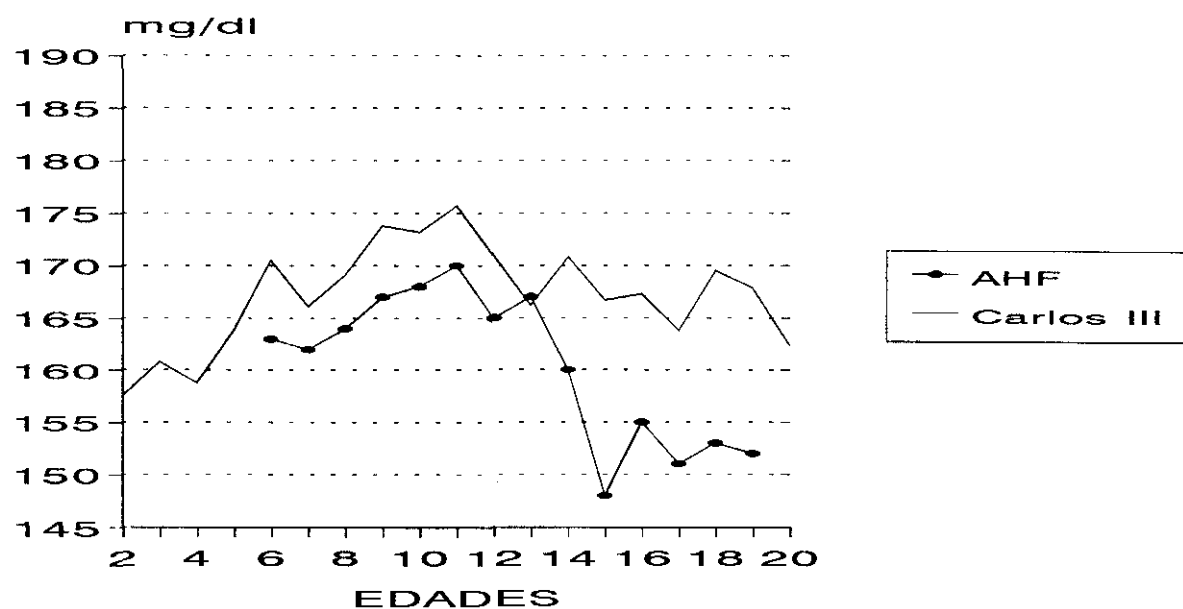


Figura 21

COLESTEROL (MUJERES)

AHF-CARLOS III

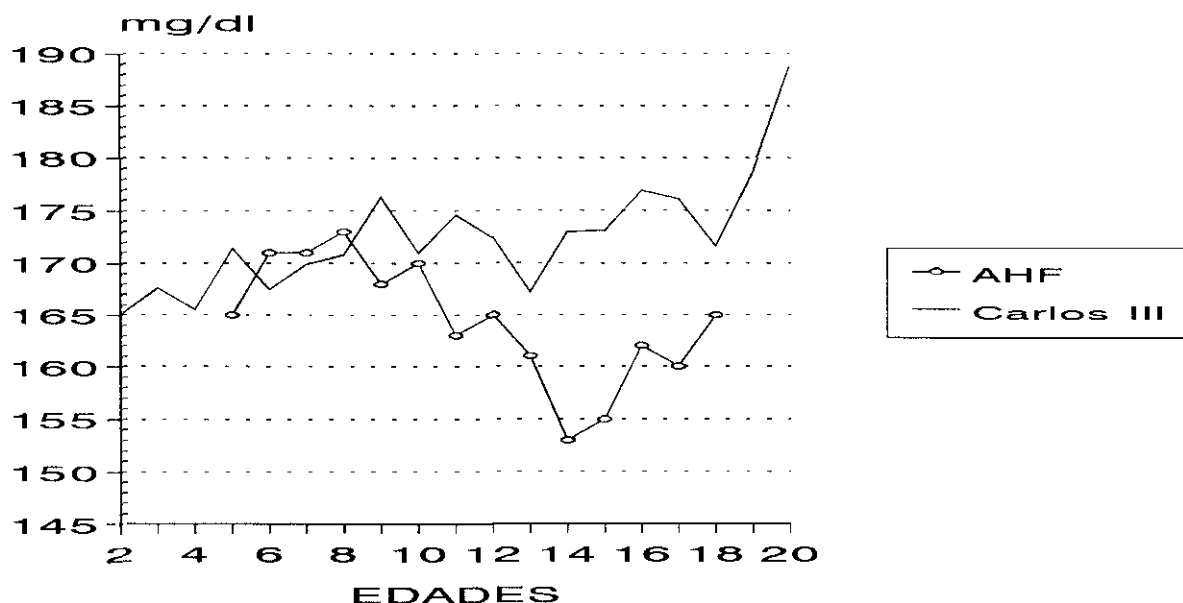


Figura 22

COLESTEROL (VARONES)

NICAM-AHF-CARLOS III

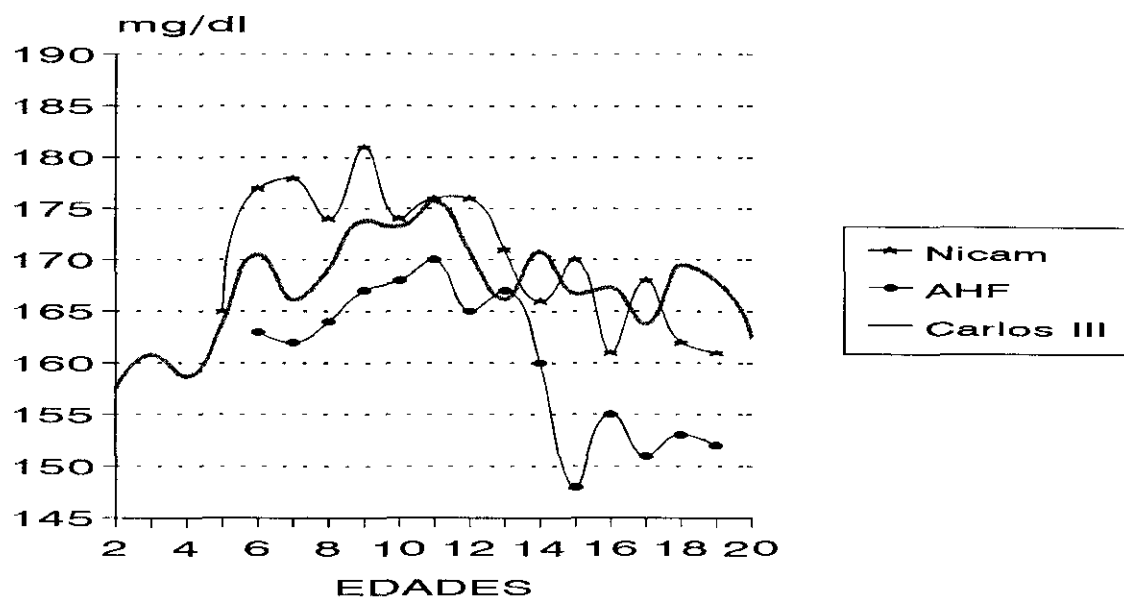


Figura 23

COLESTEROL (MUJERES)

NICAM - AHF - C.III

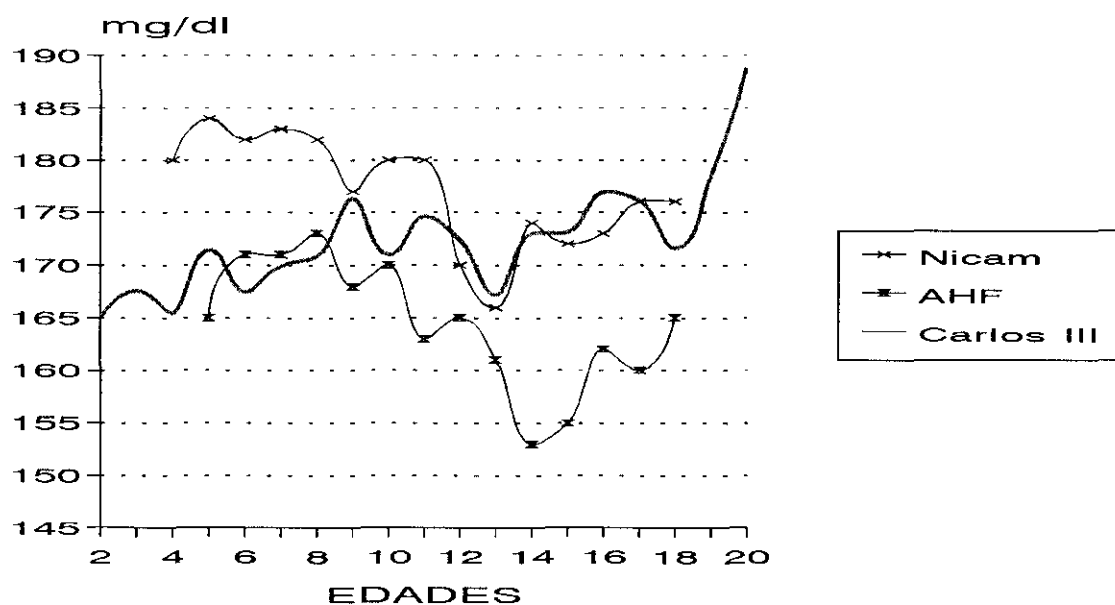


Figura 24

COLESTEROL (VARONES)

CARLOS III - POOL

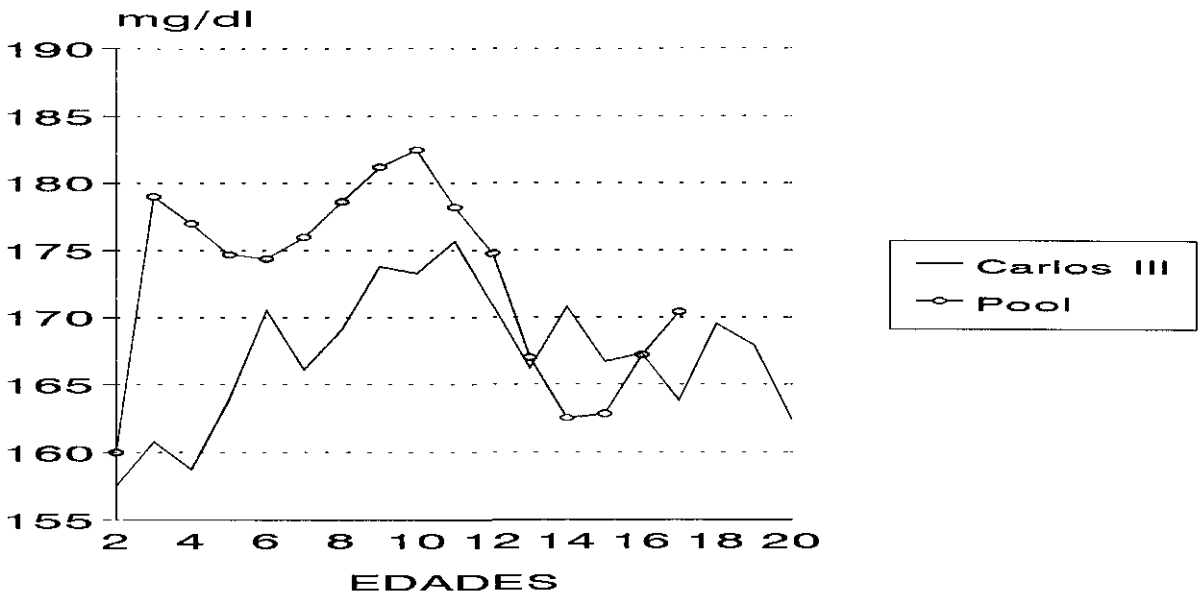


Figura 25

COLESTEROL (MUJERES)

CARLOS III - POOL

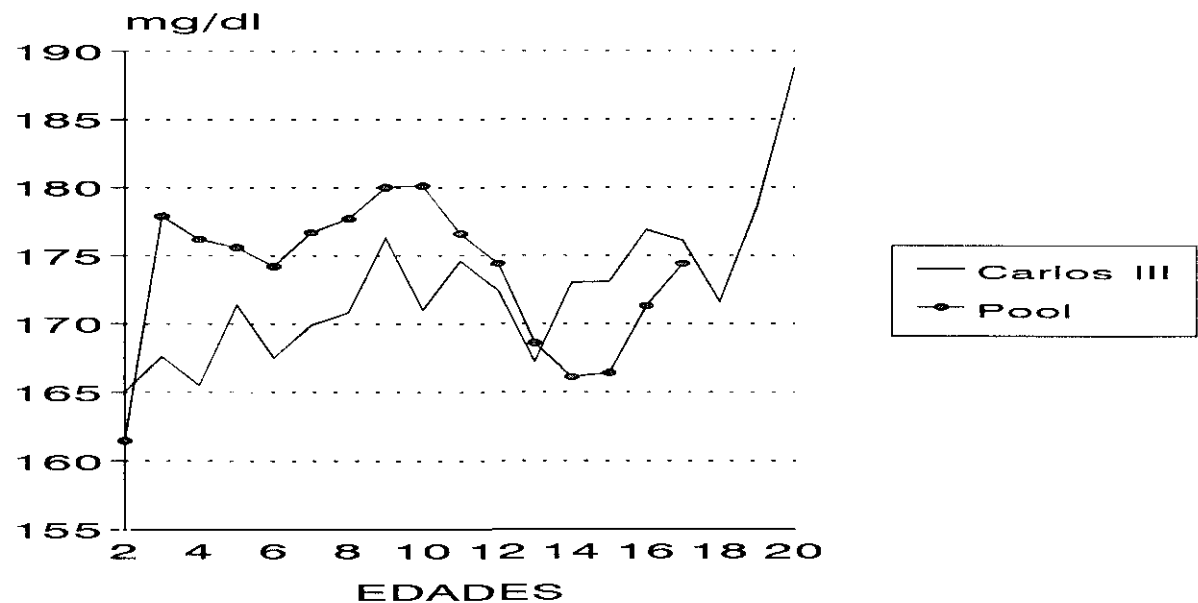


Figura 26

COLESTEROL (VARONES)

L.R.C.P. - FUENLABRADA - CARLOS III

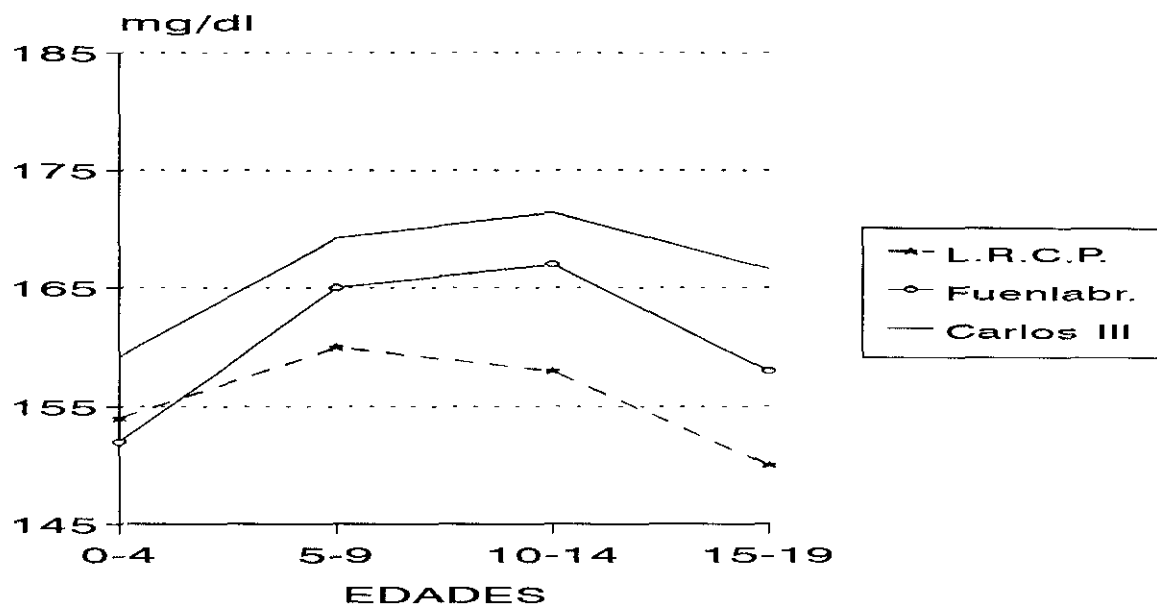


Figura 27

COLESTEROL (MUJERES)

L.R.C.P. - FUENLABRADA - CARLOS III

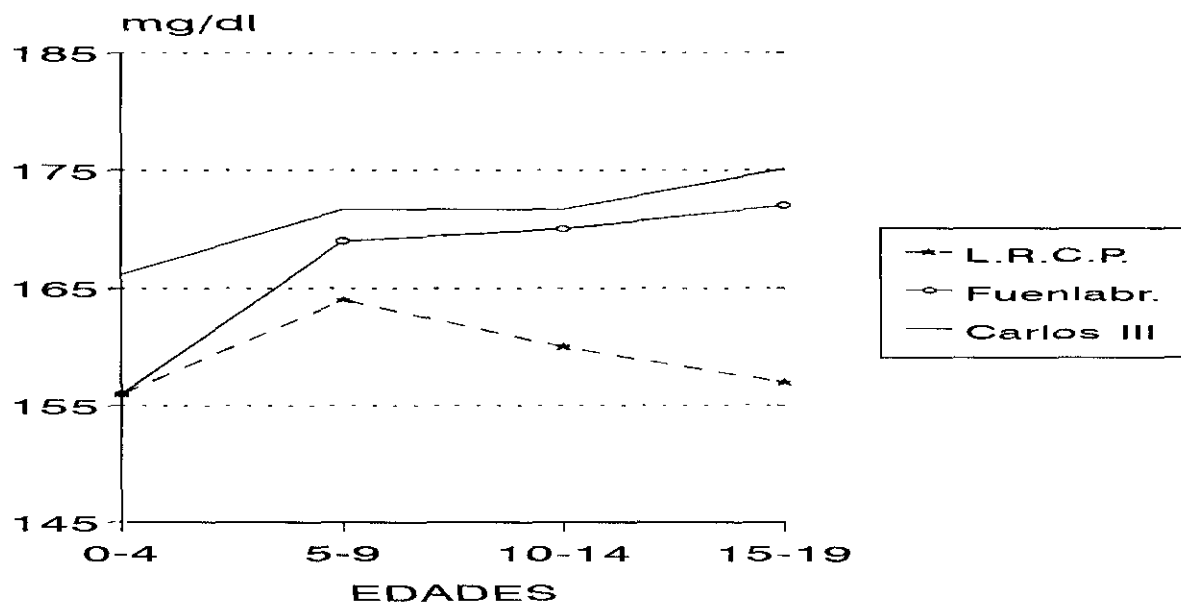


Figura 28

COLESTEROL (medias) POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

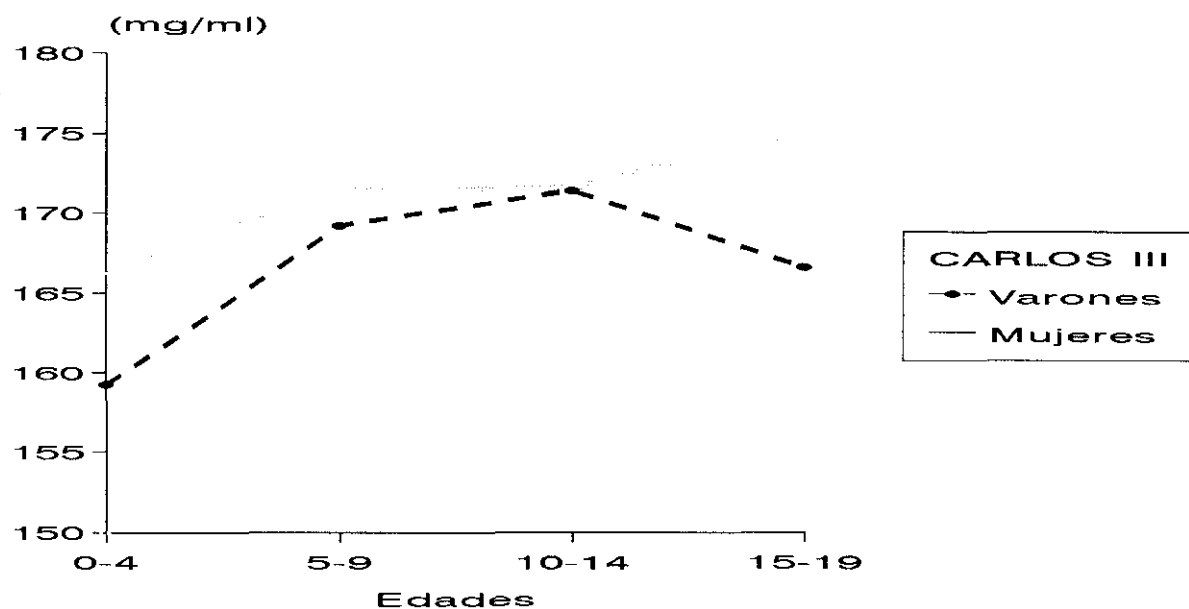


Figura 29

C-LDL (medias) POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

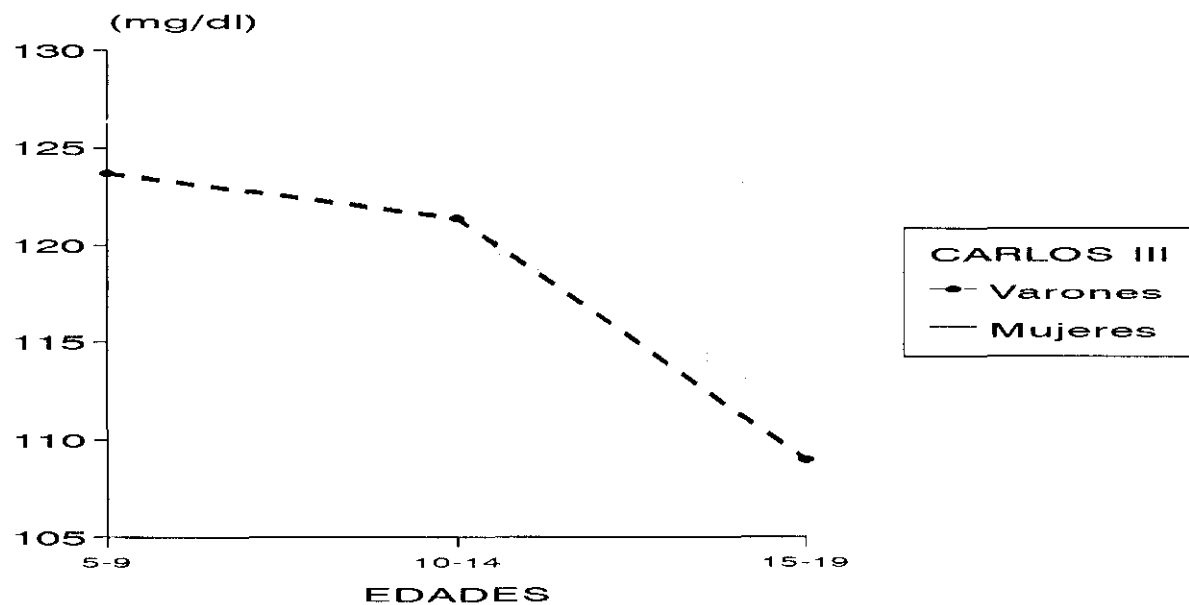


Figura 30

C-HDL (medias) POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

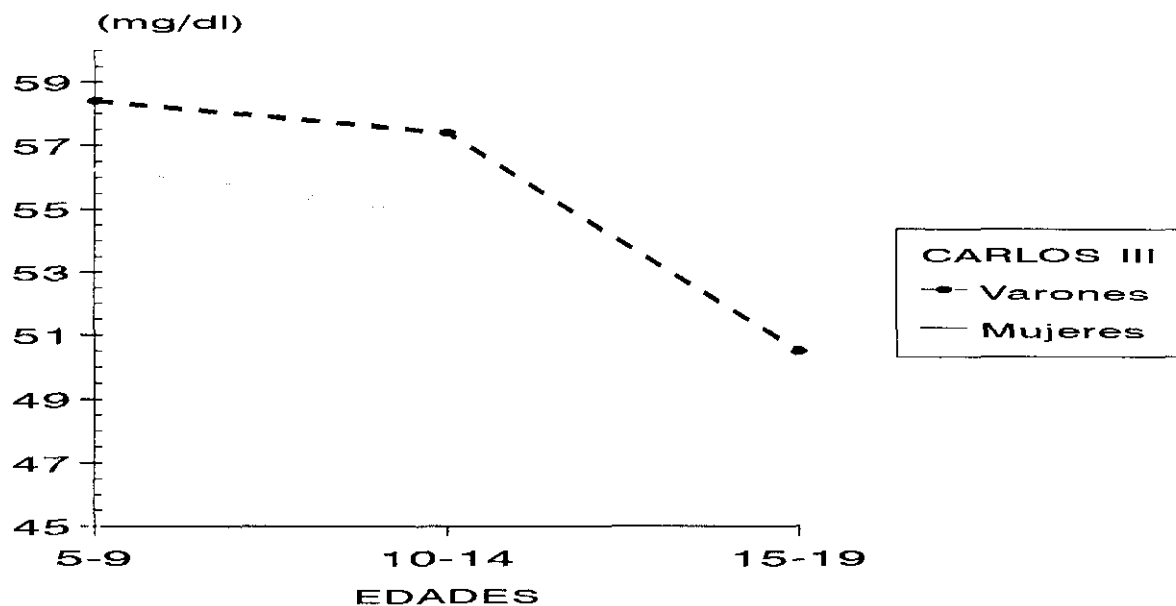


Figura 31

LDL/HDL (medias) POR EDAD Y SEXO

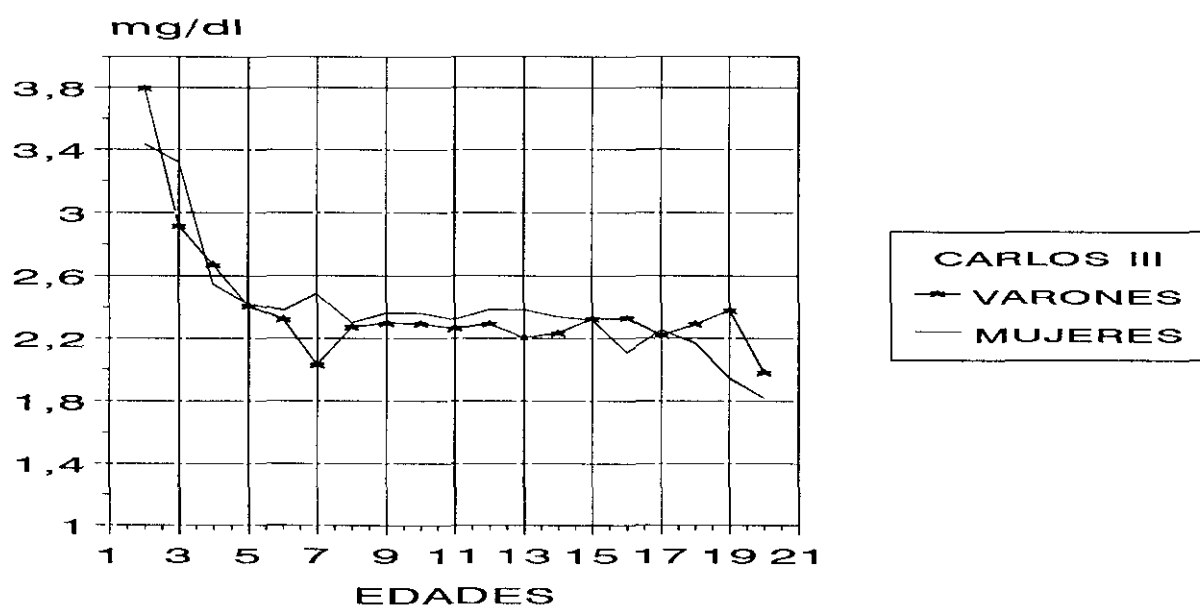


Figura 32

HDL (VARONES)
L.R.C.P. - CARLOS III

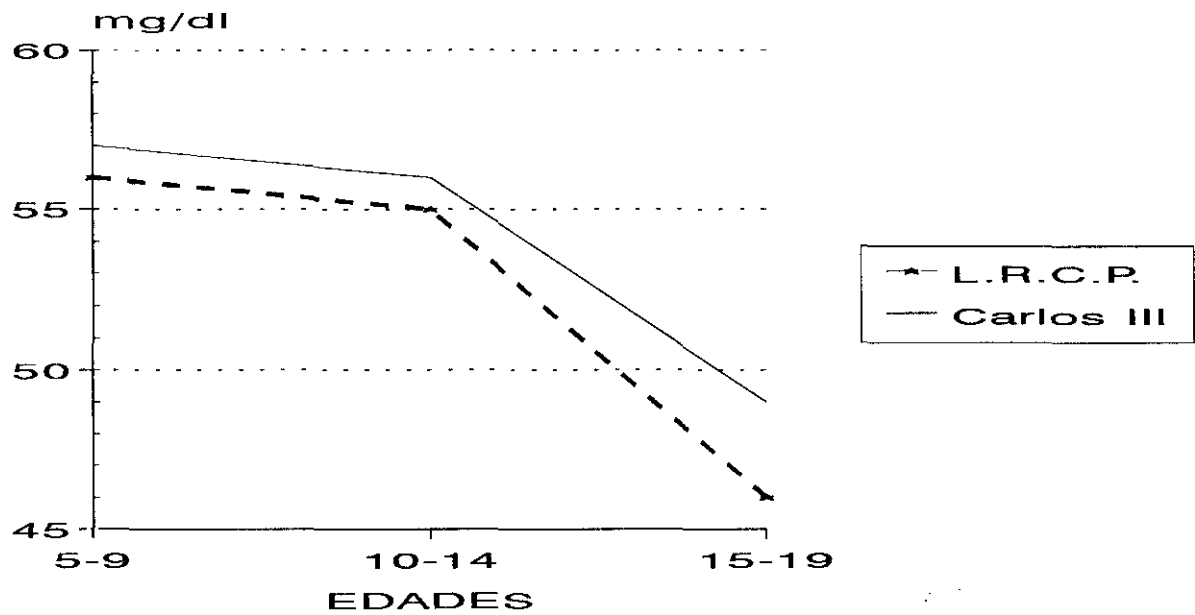


Figura 33

HDL (MUJERES)
L.R.C.P. - CARLOS III

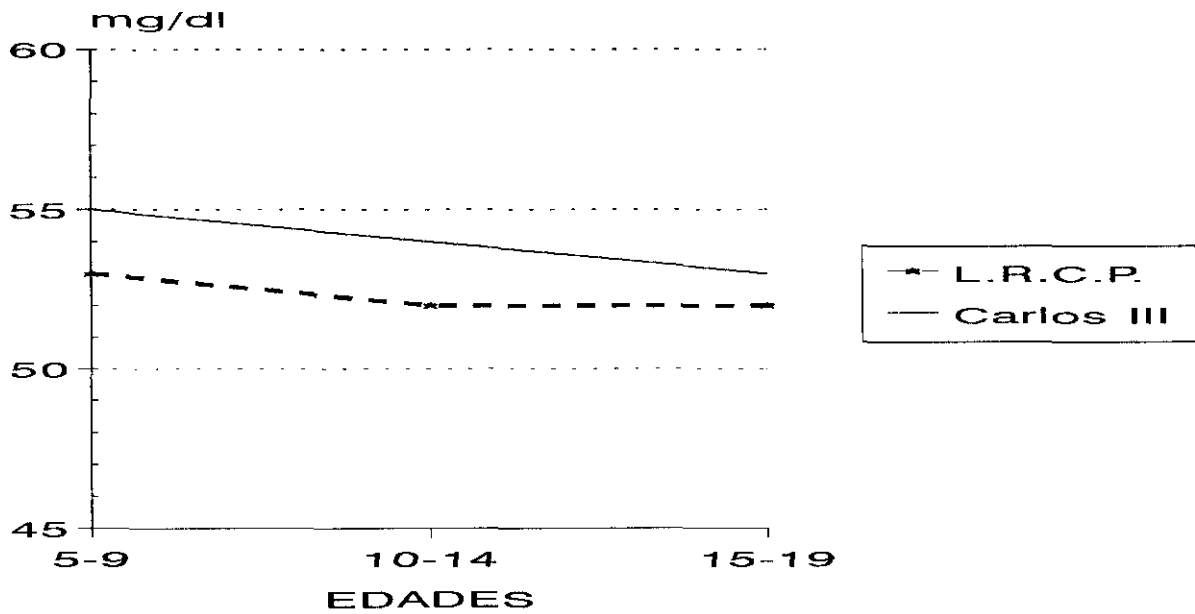


Figura 34

HDL (VARONES)

CARLOS III - FUENLABRADA

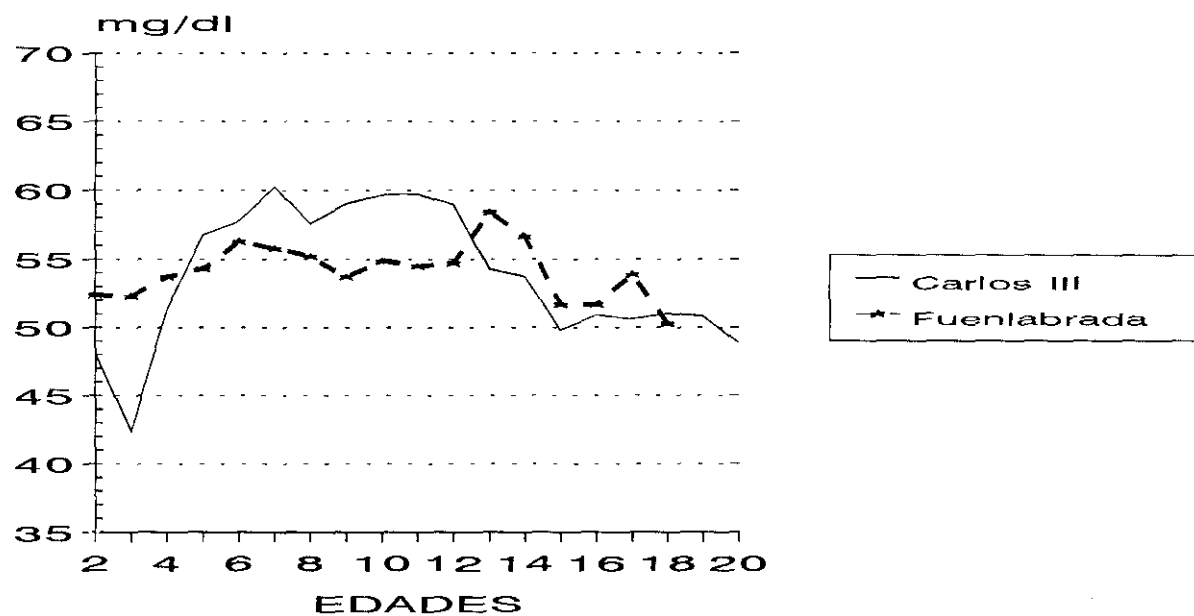


Figura 35

HDL (MUJERES)

CARLOS III - FUENLABRADA

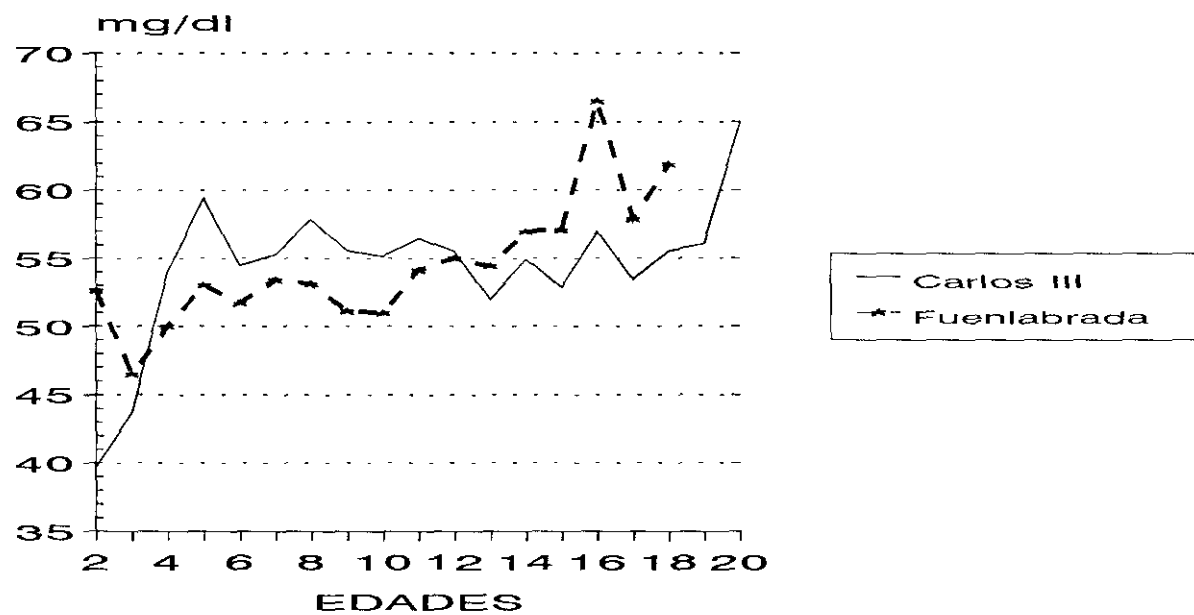


Figura 36

HDL (VARONES)

CARLOS III - NAVARRA

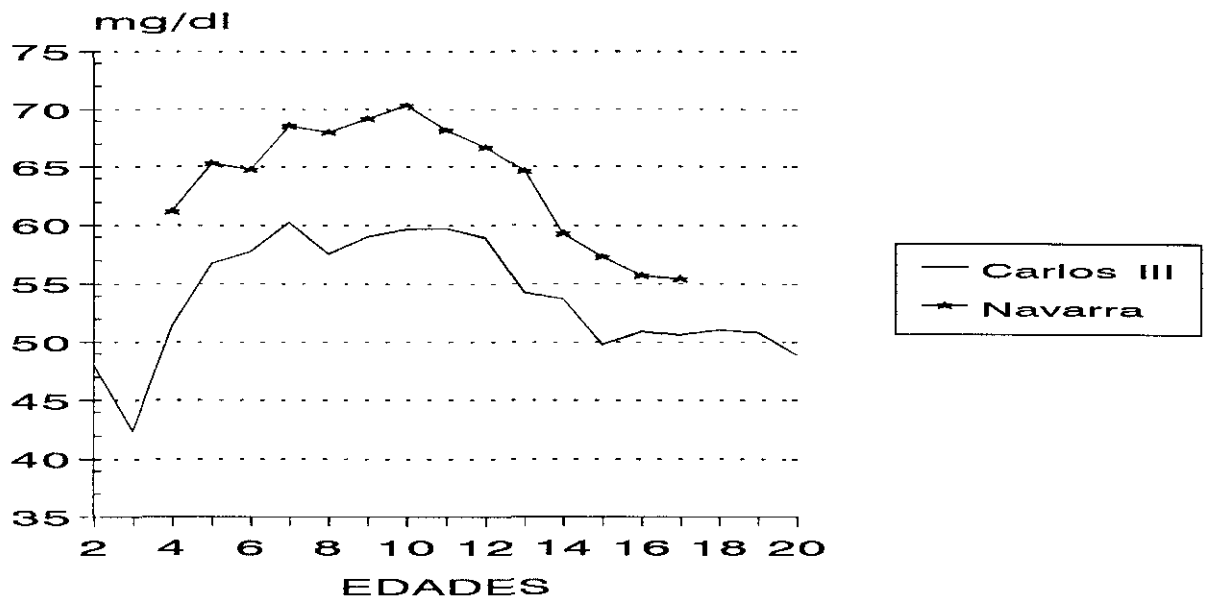


Figura 37

HDL (MUJERES)

CARLOS III - NAVARRA

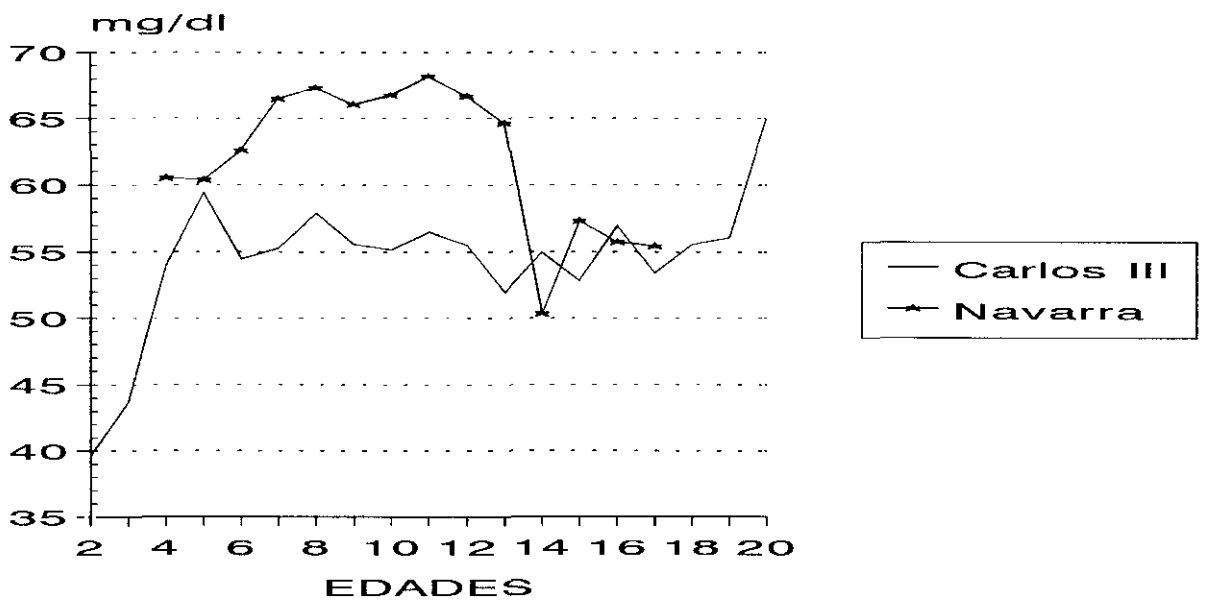


Figura 38

C-HDL (medias varones) CARLOS III - POOL

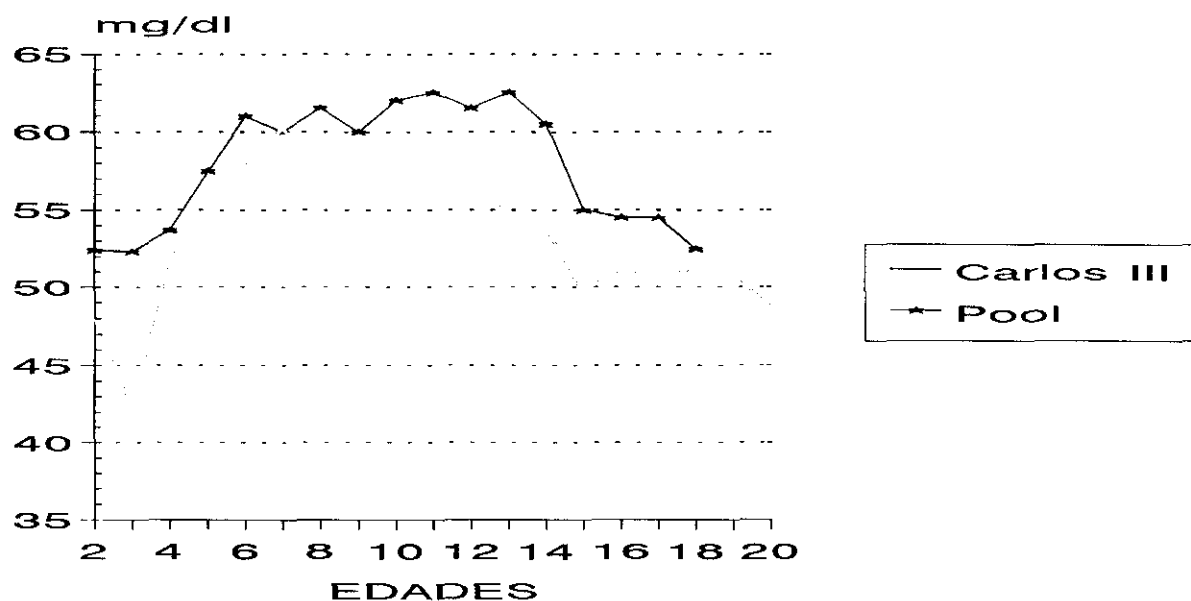


Figura 39

HDL (medias mujeres) CARLOS III - POOL

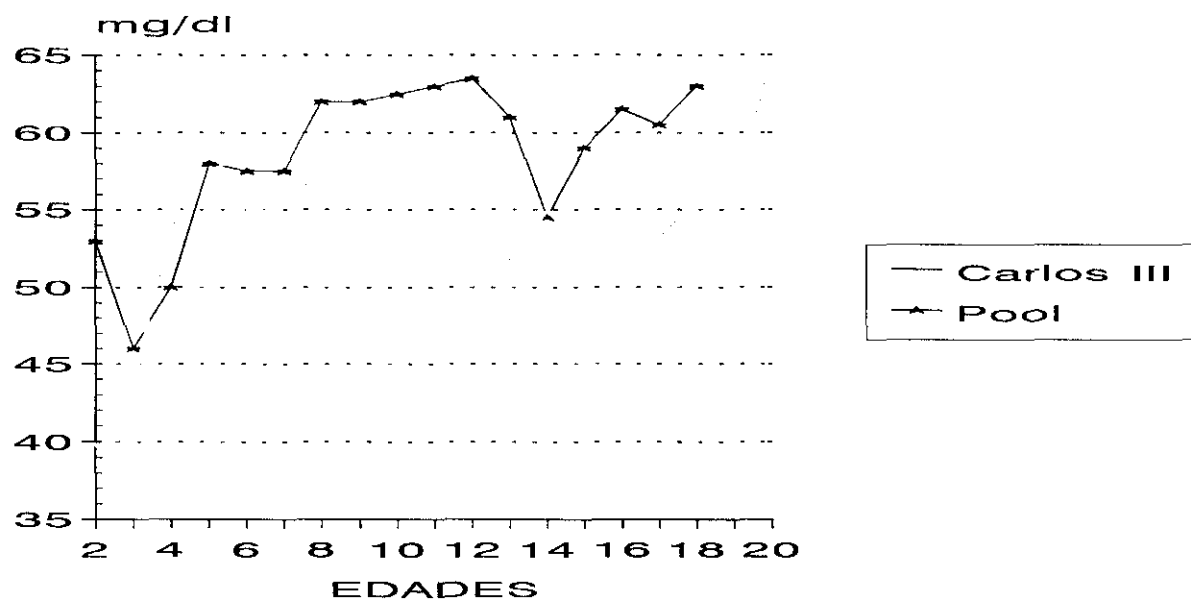


Figura 40

C-LDL (medias varones)

L.R.C.P. - CARLOS III

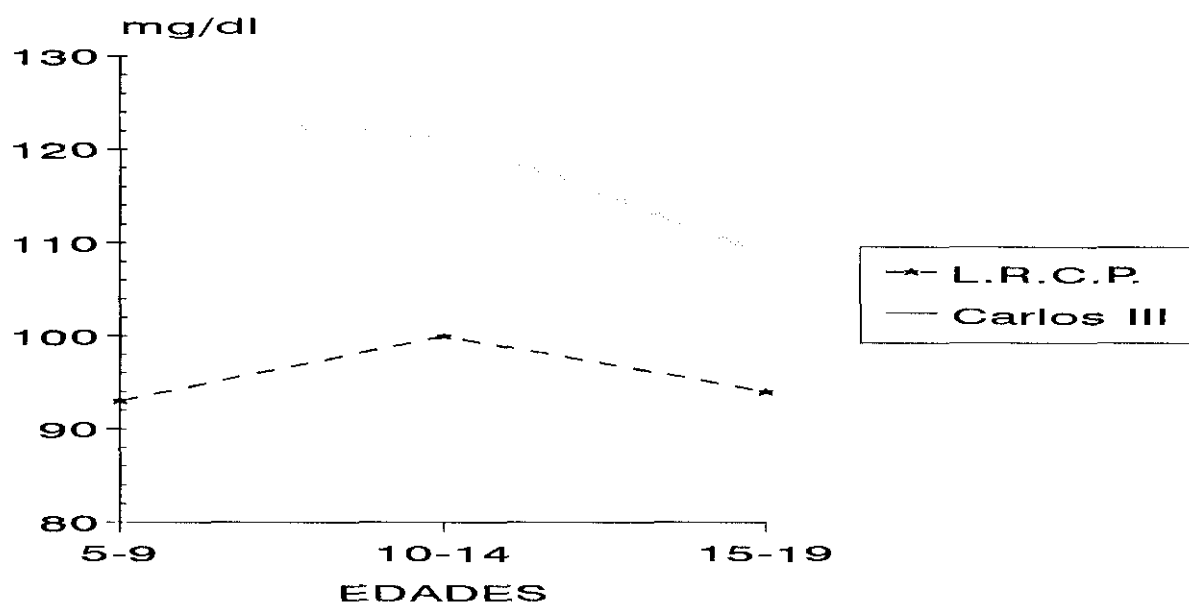


Figura 41

C-LDL (medias mujeres)

L.R.C.P. - CARLOS III

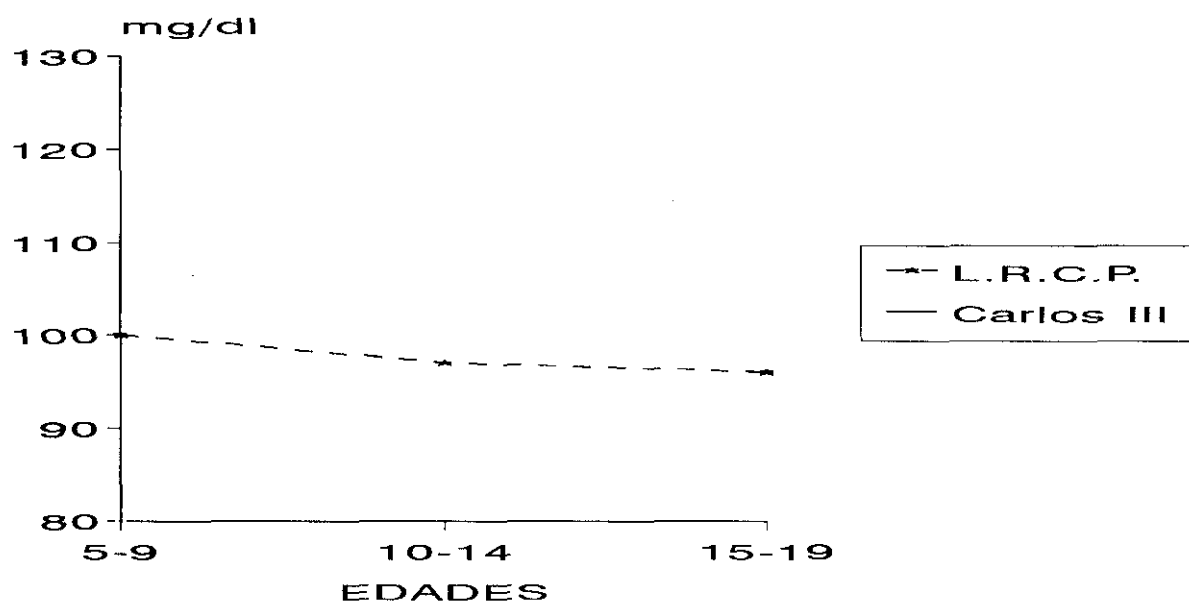


Figura 42

LDL (VARONES)

CARLOS III - NAVARRA

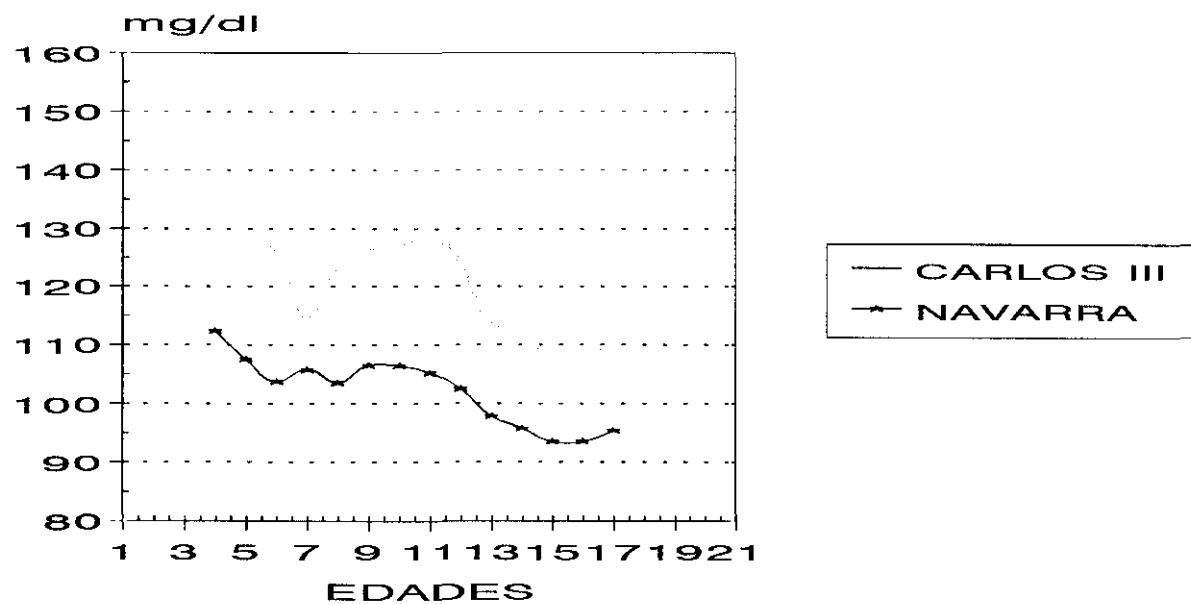


Figura 43

LDL (MUJERES)

CARLOS III - NAVARRA

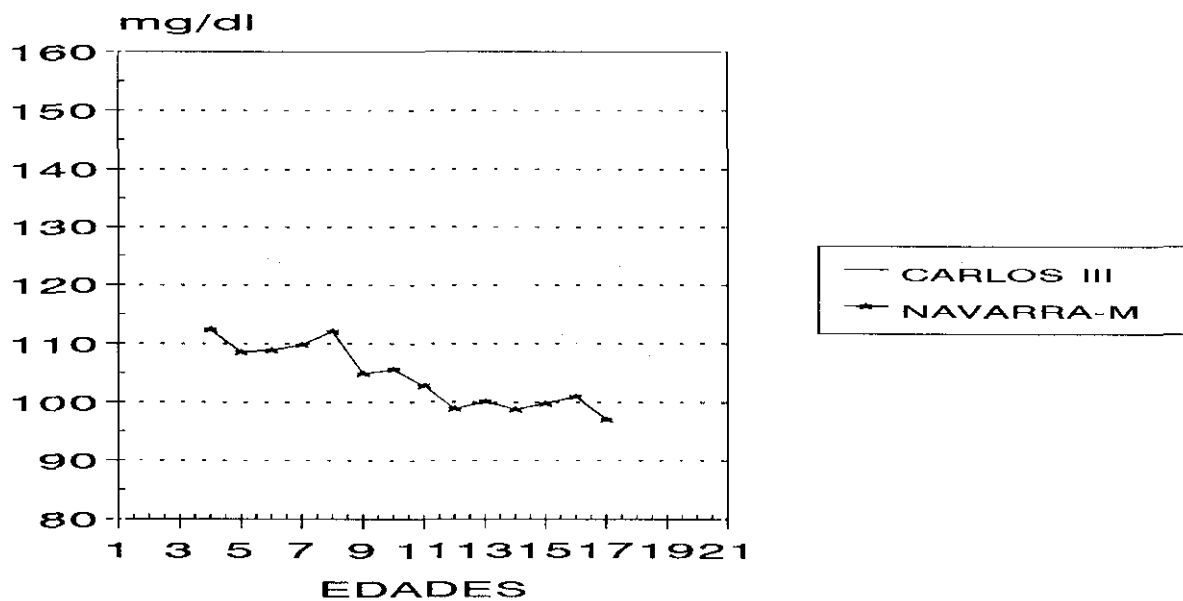


Figura 44

LDL (VARONES)

CARLOS III - FUENLABRADA

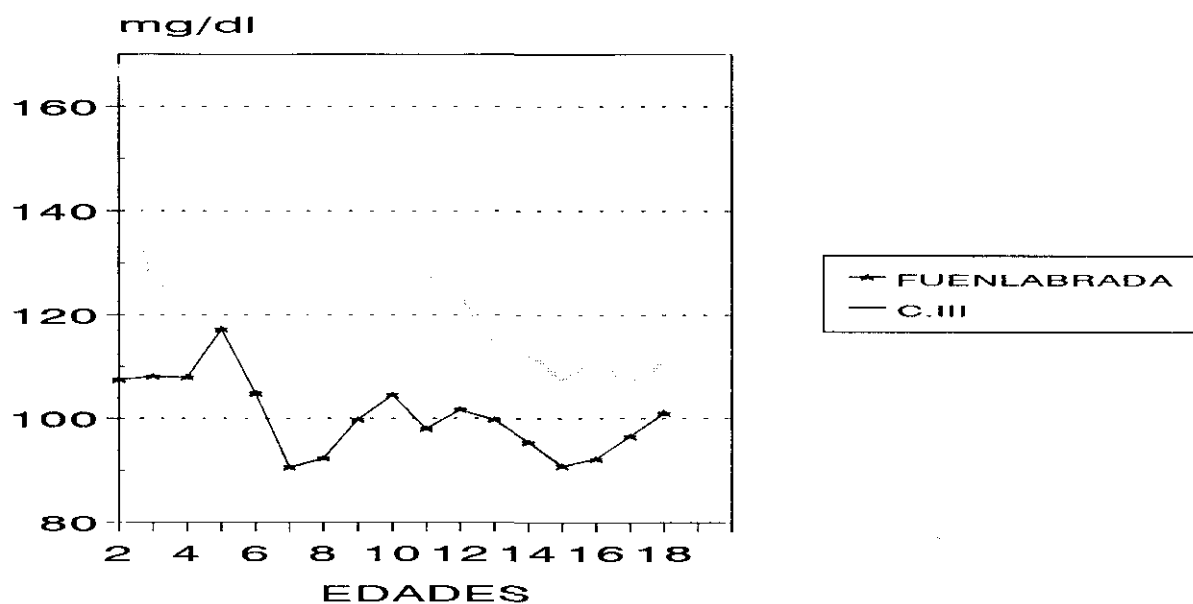


Figura 45

LDL (MUJERES)

CARLOS III - FUENLABRADA

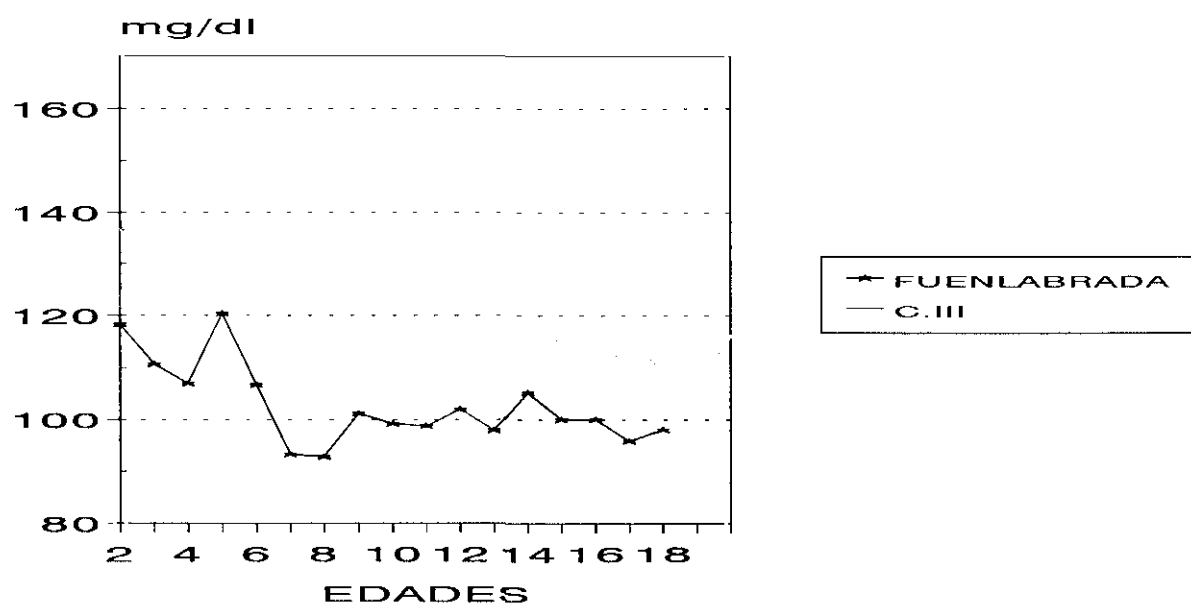


Figura 46

C-LDL (VARONES)

CARLOS III - POOL NACIONAL

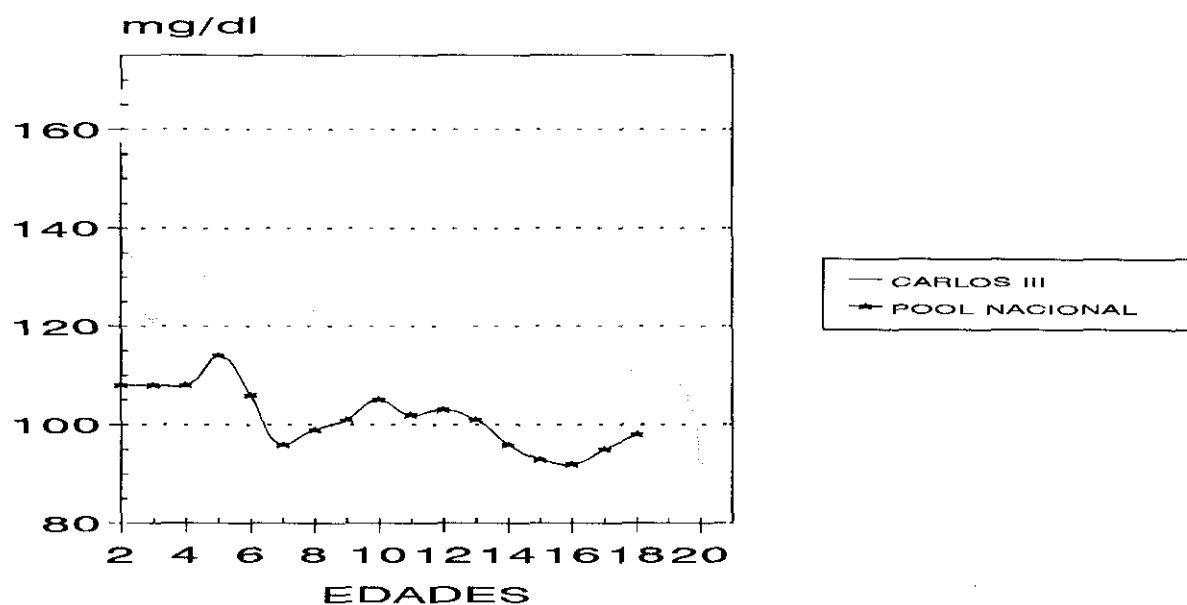


Figura 47

C-LDL (MUJERES)

CARLOS II - POOL NACIONAL

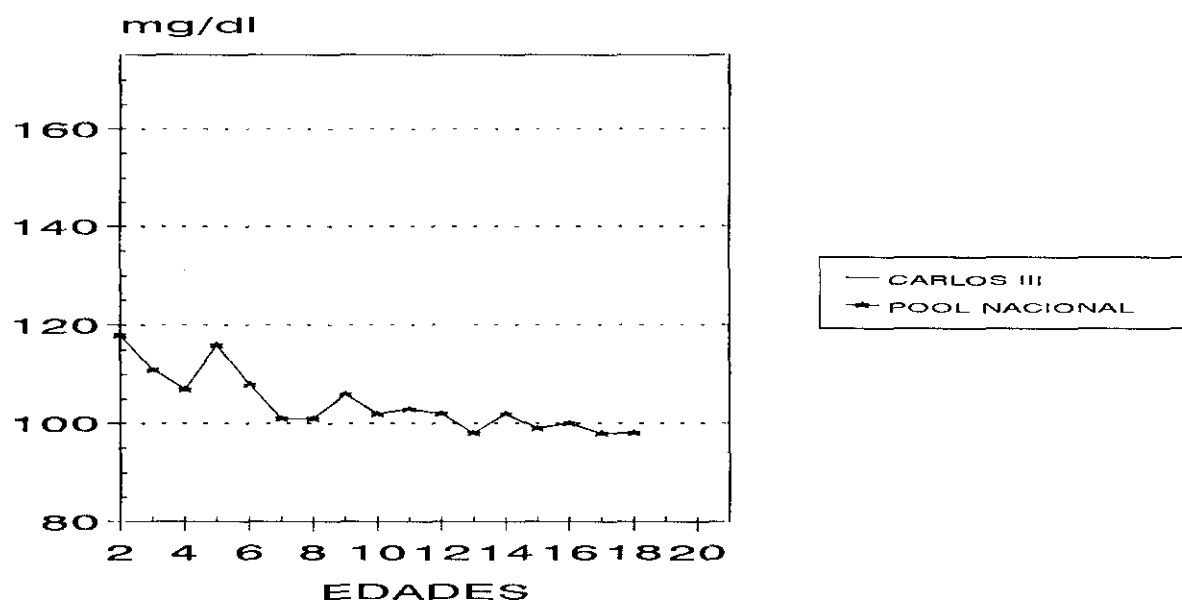


Figura 48

MEDIANA INDICE QUETELET (VARONES)
ORBEGOZO - CARLOS III

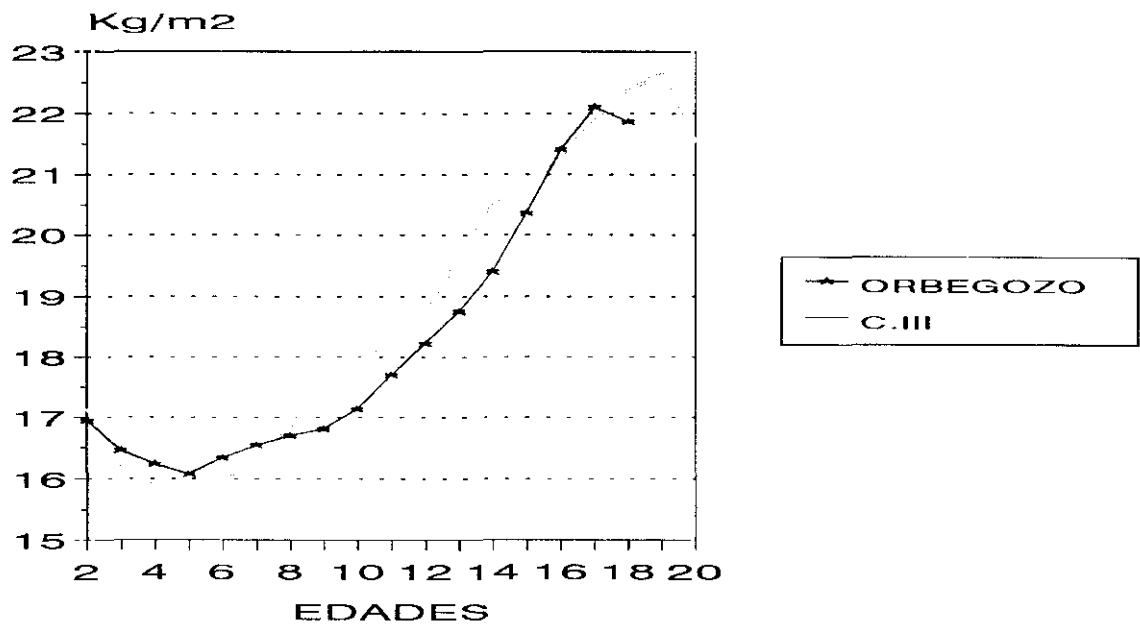


Figura 49

MEDIANA INDICE QUETELET (MUJERES)
ORBEGOZO - CARLOS III

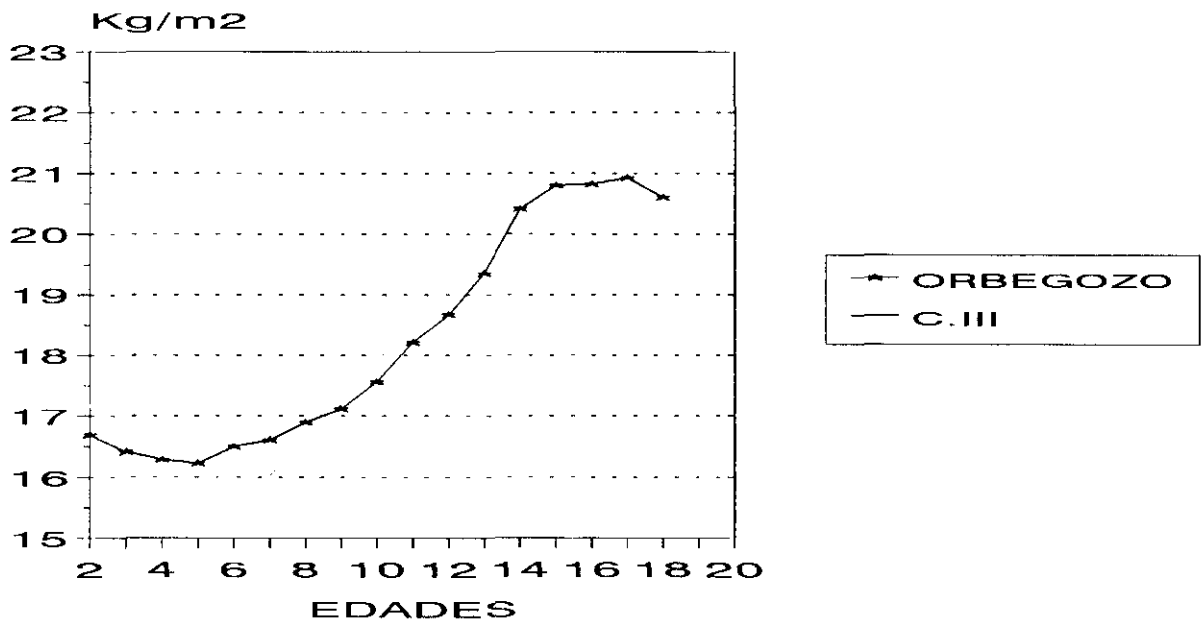


Figura 50

EVOLUCION PERCENTILES DE COLESTEROL ENTRE 1986 - 1992

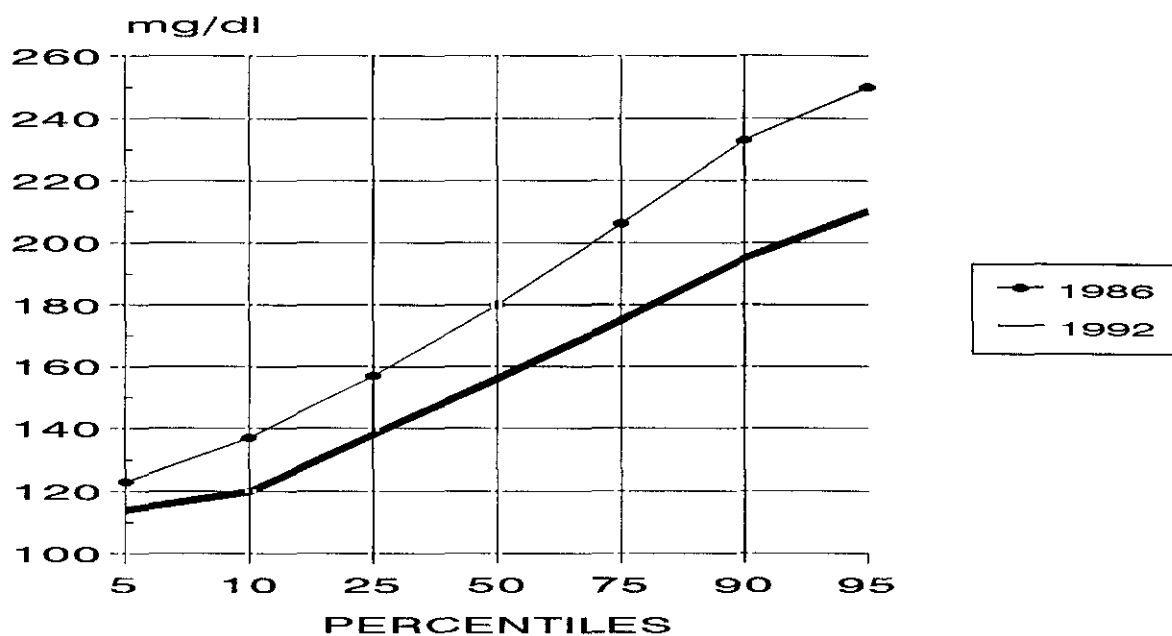


Figura 51

EVOLUCION PERCENTILES DE TRIGLICERIDOS ENTRE 1986 - 1992

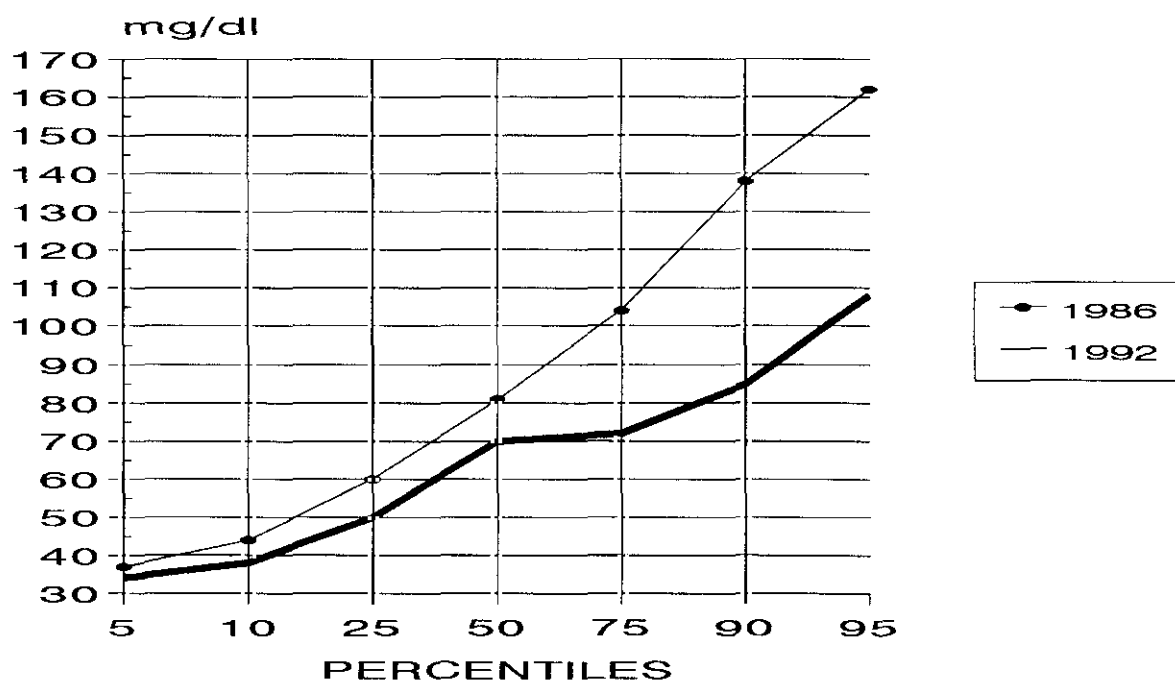


Figura 52

EVOLUCION DIFERENTES VALORES DE COLESTEROL
ENTRE 1986 - 1992

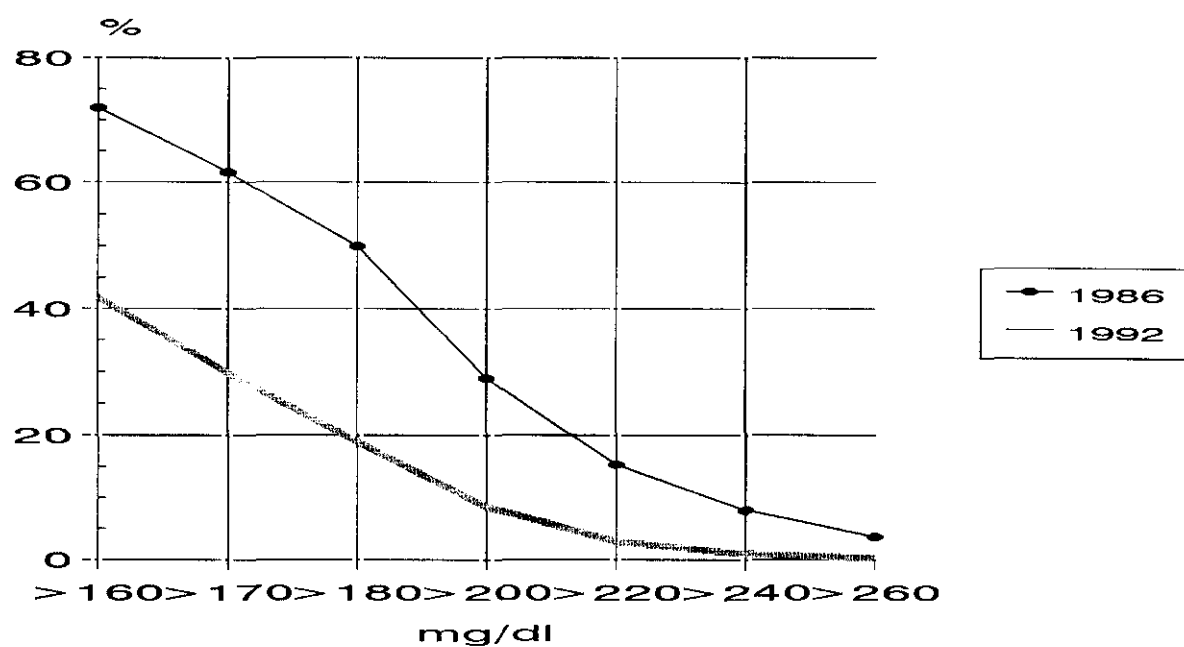


Figura 53

EVOLUCION DIFERENTES VALORES DE C-LDL
ENTRE 1986 - 1992

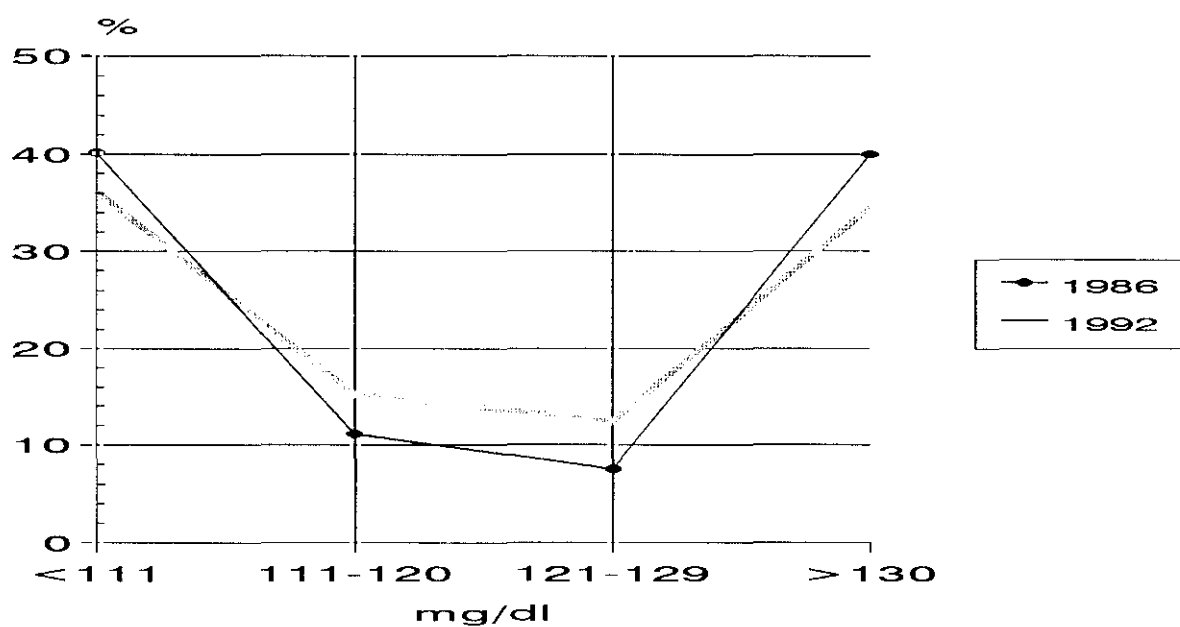


Figura 54

EVOLUCION PERCENTILES DE C-LDL ENTRE 1986 - 1992

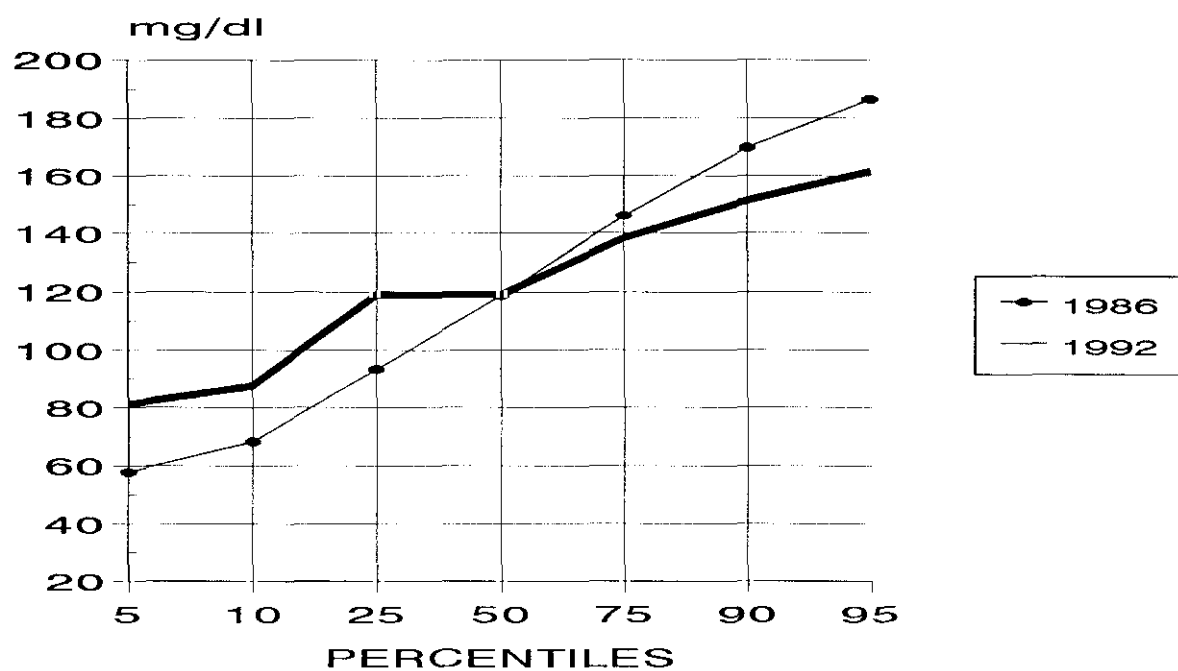


Figura 55

EVOLUCION DIFERENTES VALORES DE HDL ENTRE 1986 - 1992

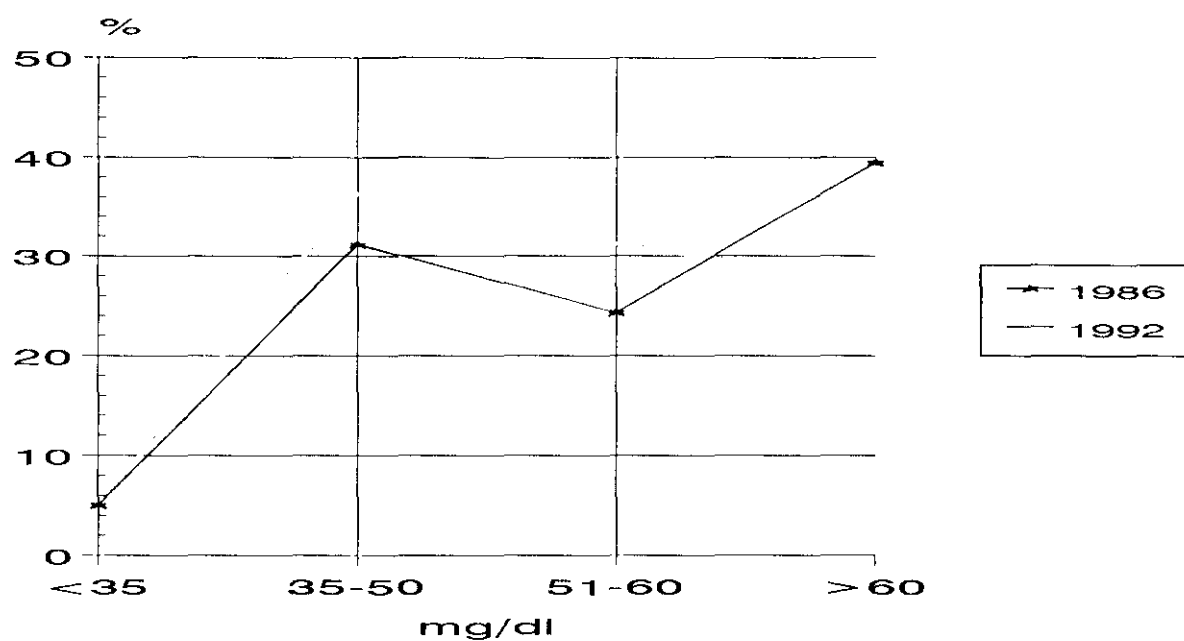


Figura 56

EVOLUCION PERCENTILES DE C-HDL ENTRE 1986 - 1992

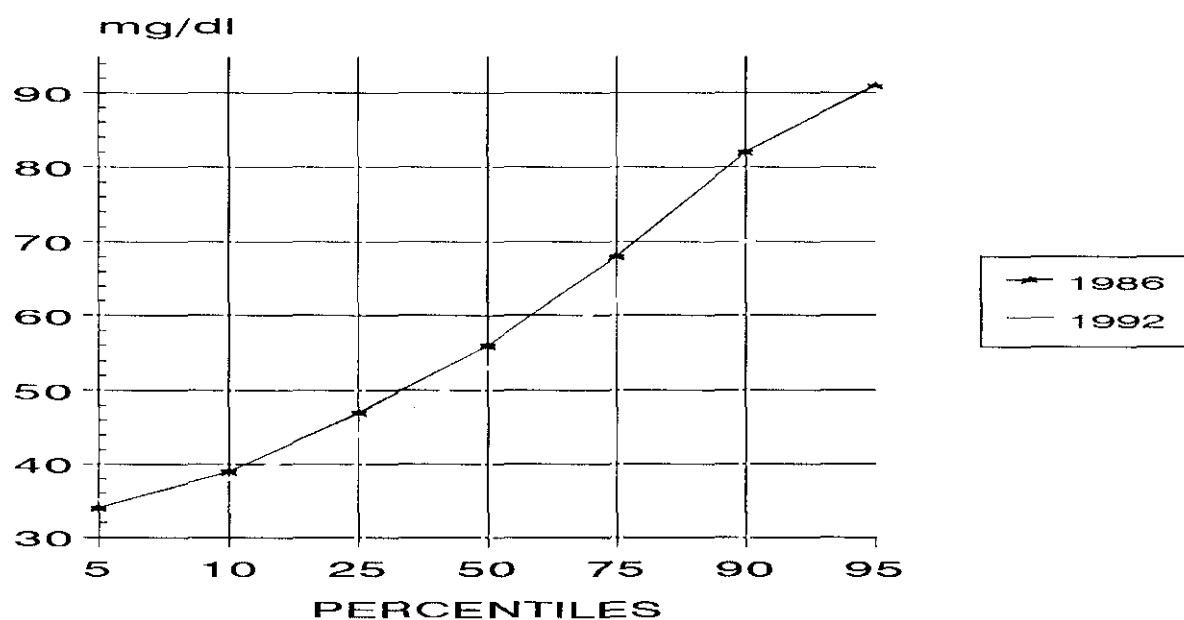


Figura 57

EVOLUCION PERCENTILES DE CT/HDL
ENTRE 1986 - 1992

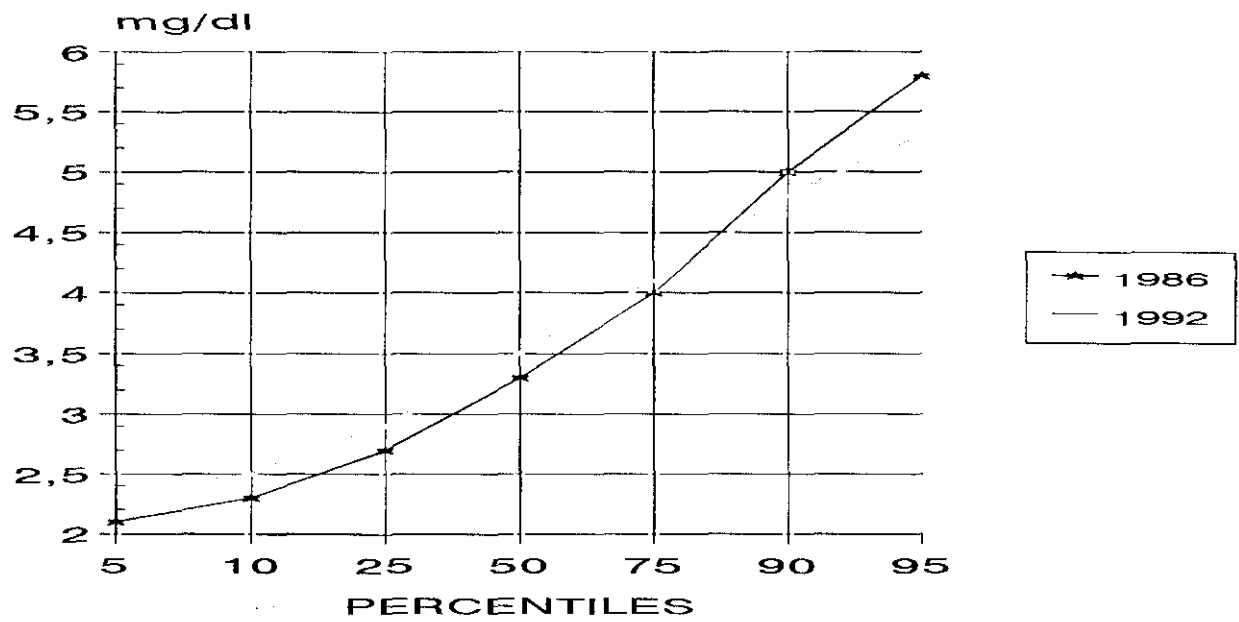


Figura 58

EVOLUCION PERCENTILES DE IdI/HDL
ENTRE 1986 - 1992

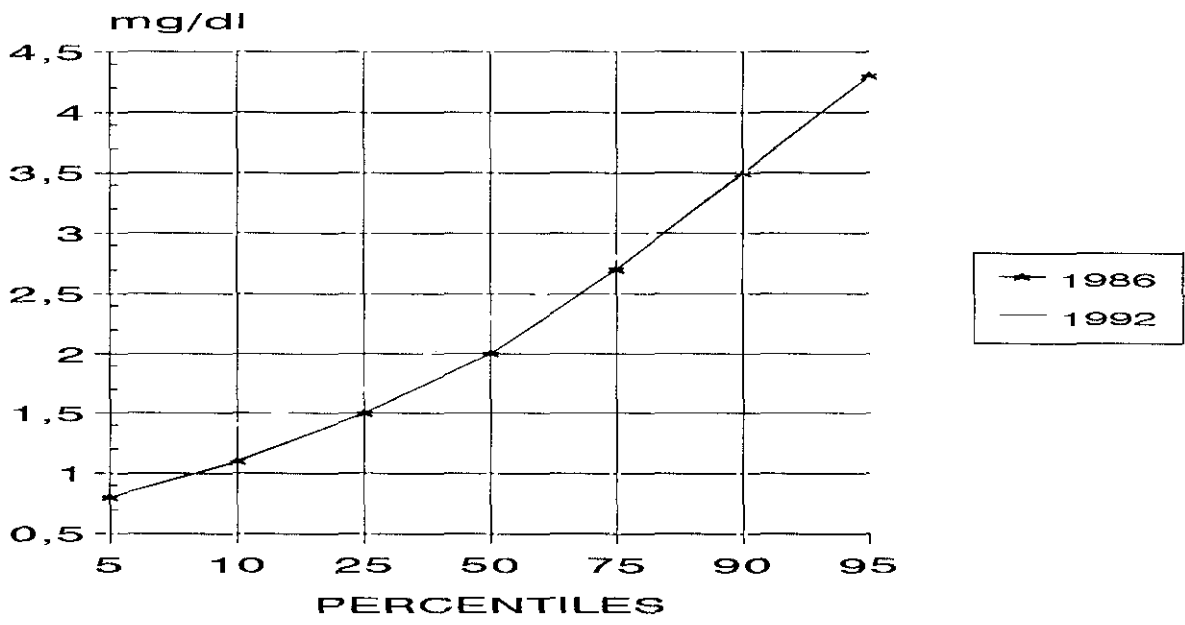


Figura 59

EVOLUCION MEDIAS DE COLESTEROL

periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

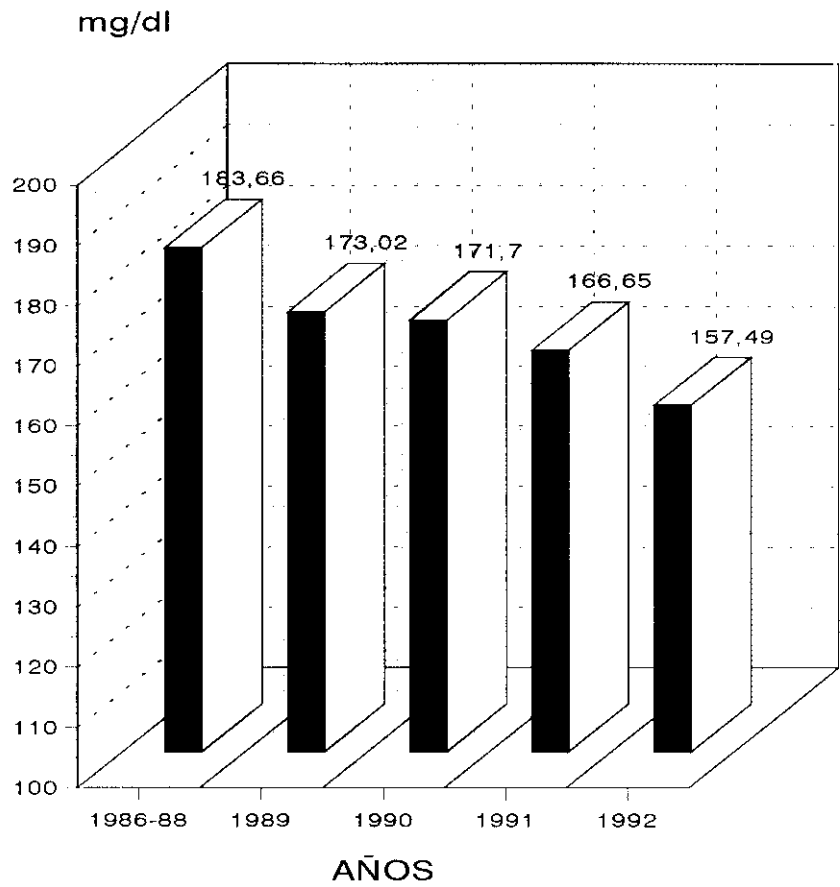


Figura 60

EVOLUCION MEDIAS DE C-HDL

periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

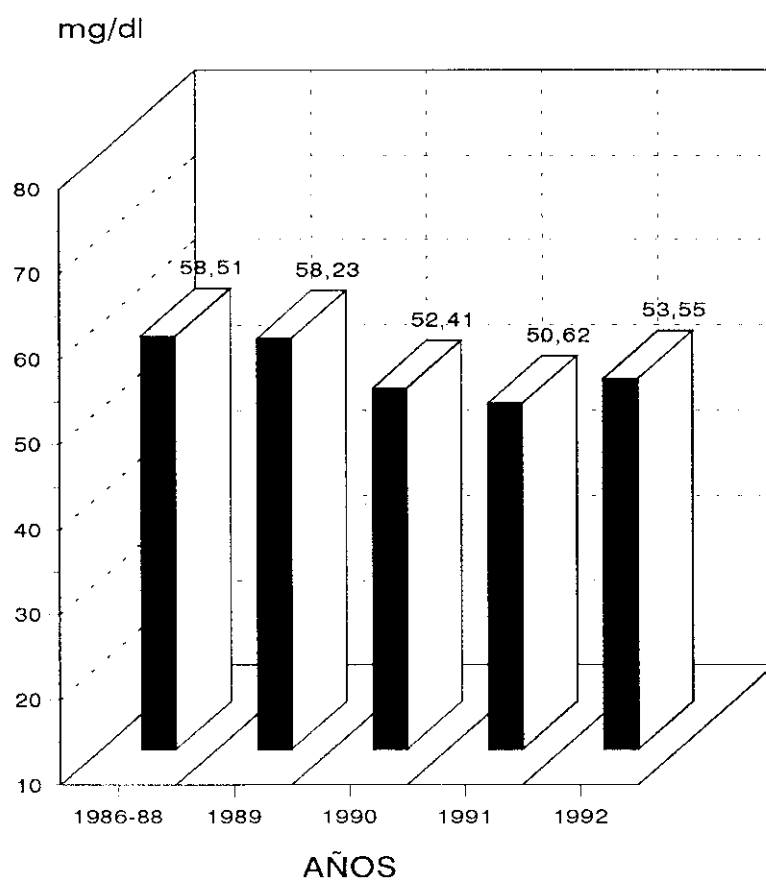


Figura 61

EVOLUCION MEDIAS DE C-LDL

periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

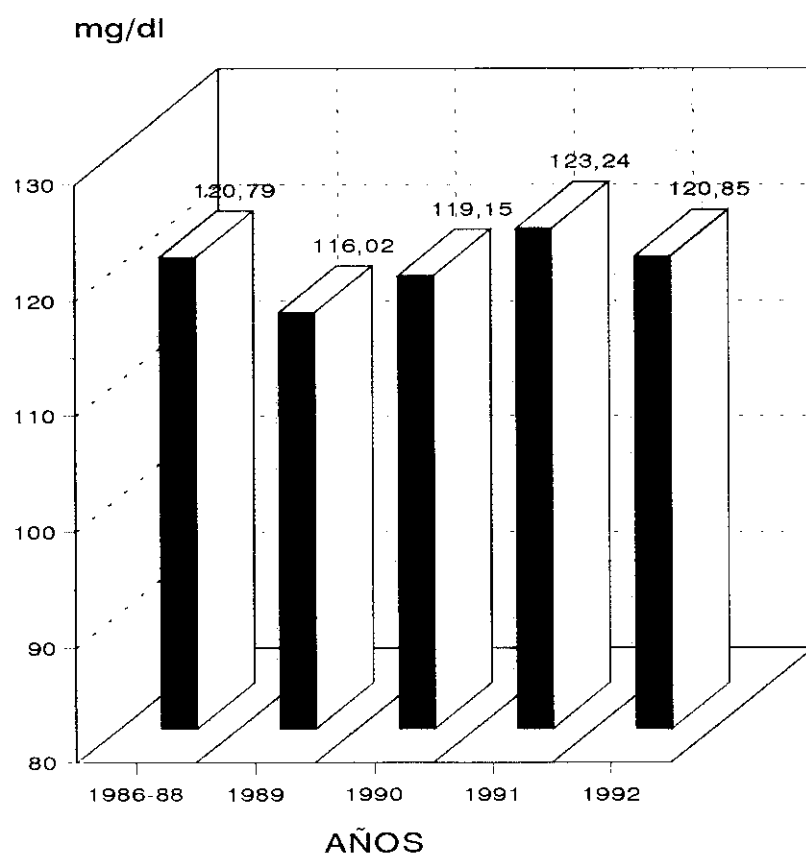


Figura 62

EVOLUCION MEDIAS DE TRIGLICERIDOS

periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

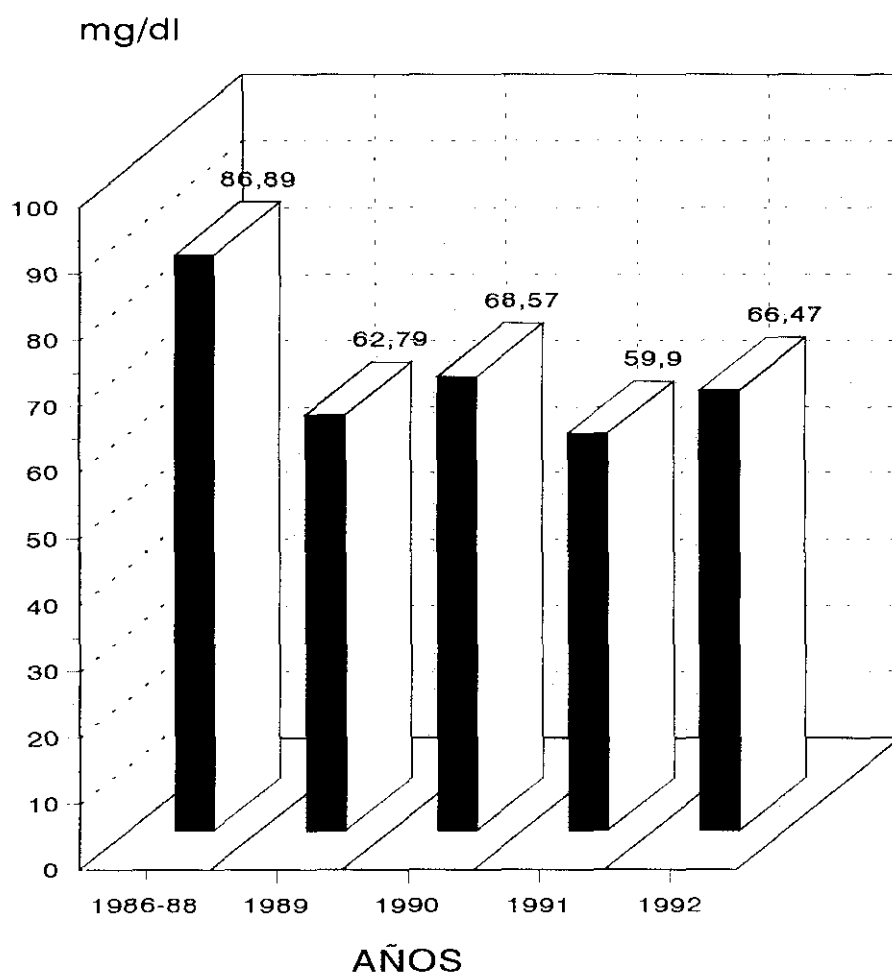


Figura 63

EVOLUCION MEDIAS DE GLUCOSA

periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

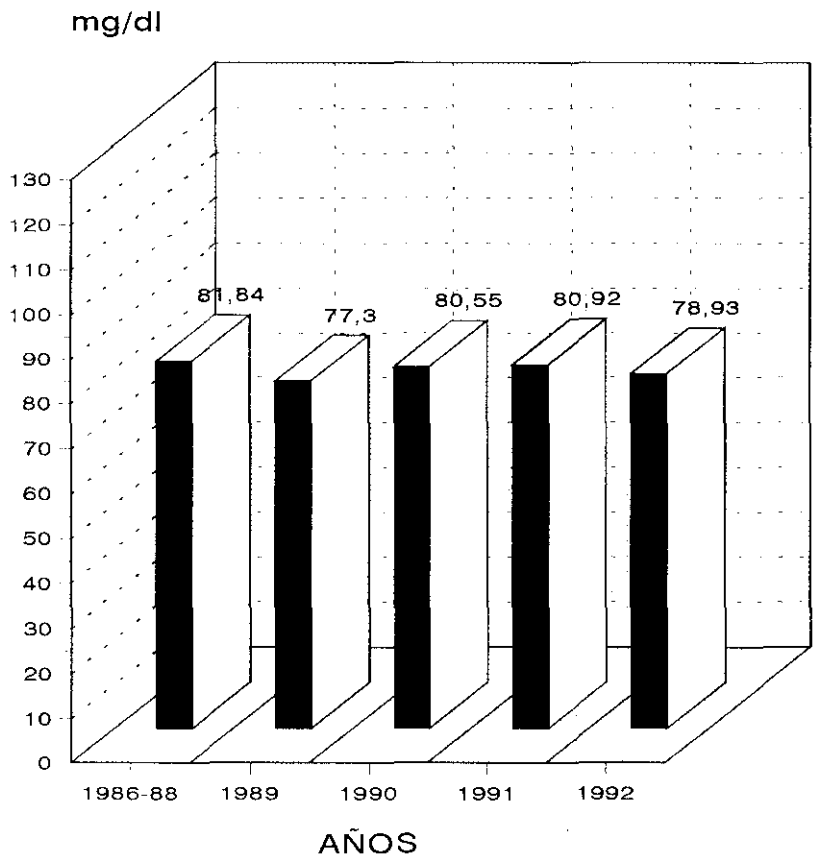


Figura 64

EVOLUCION MEDIAS DE P.A.S. periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

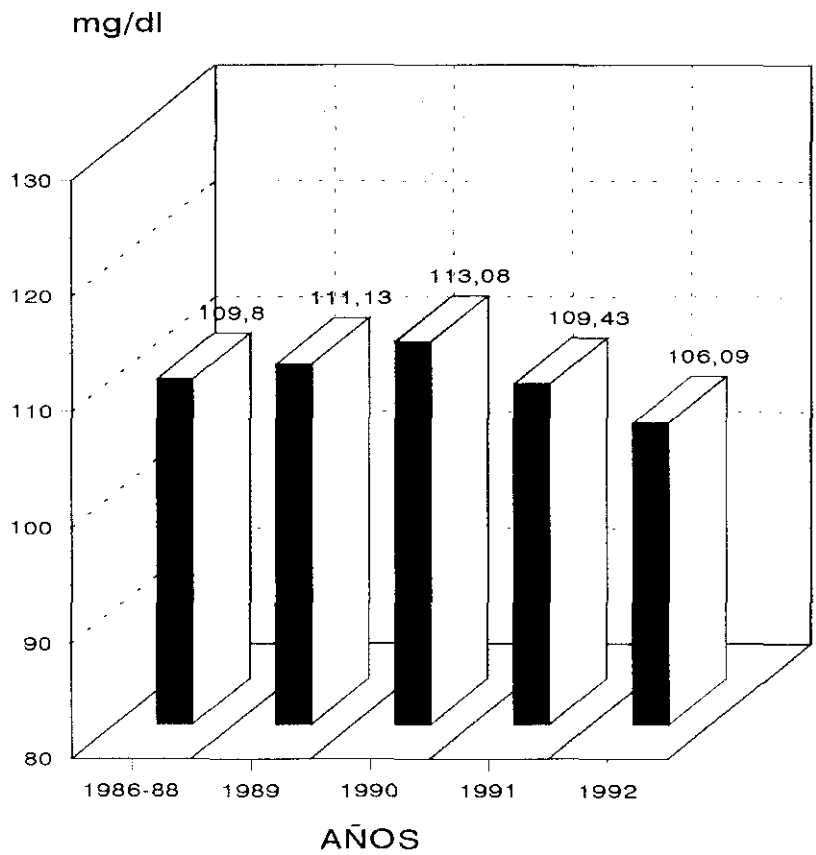


Figura 65

EVOLUCION MEDIAS DE P.A.D.
periodo 1986-92 (AMBOS SEXOS)

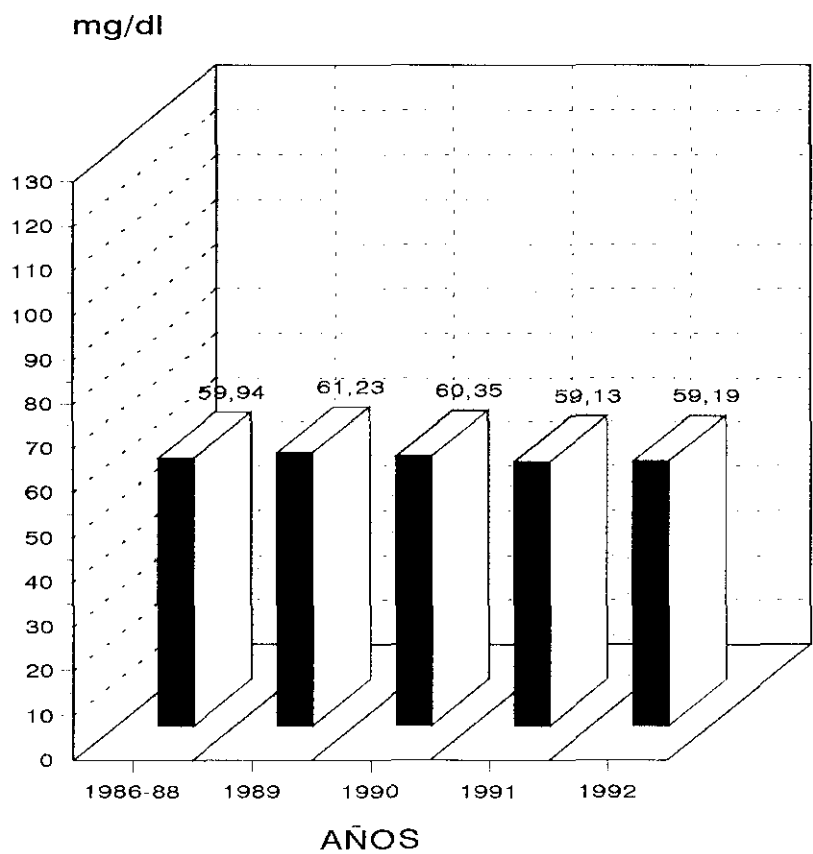


Figura 66

EVOLUCION MEDIAS F.R.CARDIOVASCULAR
período 1986-92 (AMBOS SEXOS)

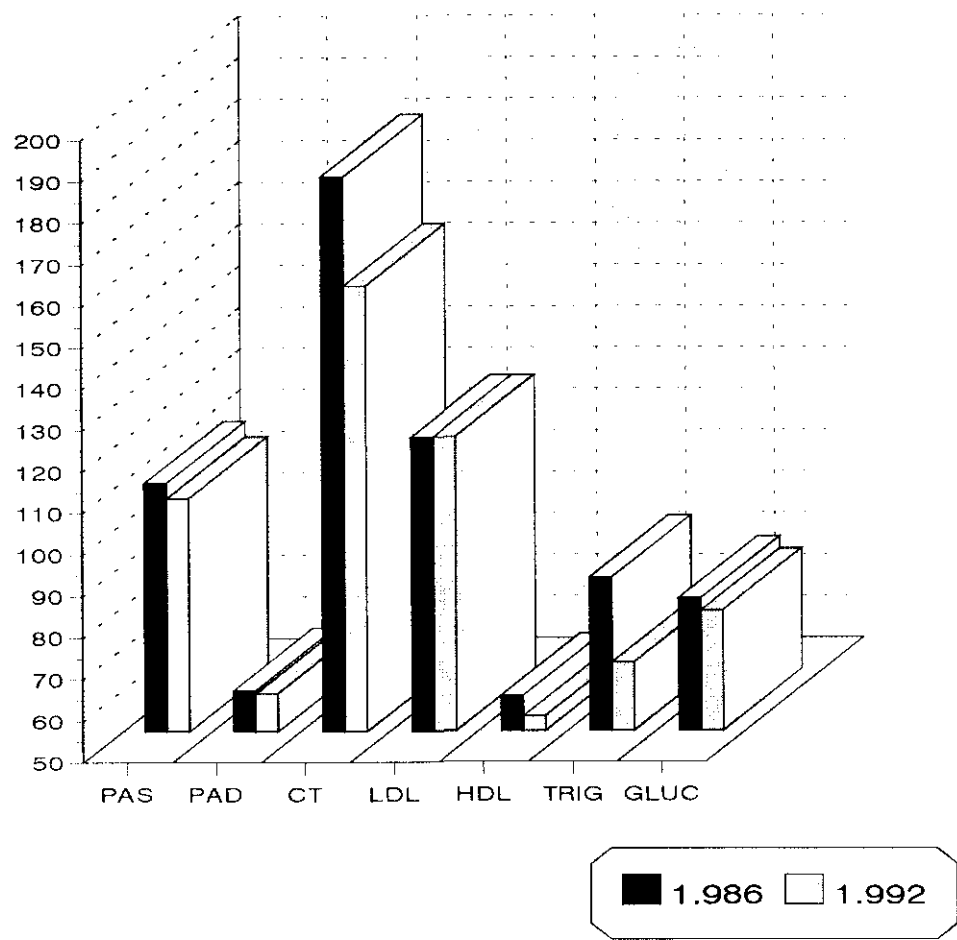


Figura 67

X BIBLIOGRAFIA

VERIFICADA EN EL DIA 16 DE JUNIO LA REDACCION DE LA TESIS

TITULADA Estudio de predicción de aterodosis

en población escolar

DE LA CITE I. AUTOR DOÑA. M^{te} Rosa Salazar

Fernández

OBTUVO POR EXAMEN LA CALIFICACION DE APTO CON LAUDE

en la ciudad, 16 de Junio de 1995

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal Secretario

X BIBLIOGRAFIA

1. Wood P. Cardiopatía isquémica. Enfermedades del corazón y de la circulación. 1ª ed., Barcelona: Toray. 1971; 884.
2. Woolf N, Davier MJ, Poole-Wilson PA, Sheridan DJ. Ateroma. La aterosclerosis en la Cardiopatía Isquémica. Aterosclerosis y su Formación. 1ª ed., España: Sharing Wong. 1990; 1.1.
3. Wood P. Cardiopatía isquémica. Enfermedades del corazón y de la circulación. 1ª ed., Barcelona: Toray. 1971;881.
4. Wissler R. Patogenia de la aterosclerosis. En: Braunwald E (Eds.). Tratado de Cardiología, vol.II.Mexico: ed Interamericana. 1984; 1357-1359.
5. Classification of atherosclerotic lesions. Technical Report Series N° 143, Ginebra. WHO. 1958.
6. Bierman Edwin L. Aterosclerosis y otras formas de aterosclerosis. En: Harrison et al (Eds.). Principios de Medicina Interna. Madrid: ed Interamericana.1989, vol I, cuarta parte, sección primera, pag 1248-1250.
7. Akkerman JWN, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Pathophysiology of thrombosis and atherosclerosis. Thrombosis and atherosclerosis. 1986 ;1: 29-59.
8. Llombart A. Aspectos anatomopatológicos de la arterioesclerosis. Arterioesclerosis. "Mesa redonda " Roche. 1968,nº 6; 16.
9. Zarco P. El endotelio vascular como órgano de secreción interna. Vox Clínica Farmacológica Cultural. 1991; 28-31.
10. Wissler R. Patogenia de la aterosclerosis. En: Braunwald E. (Eds).Tratado de Cardiología. Vol II. Mexico: ed Interamericana. 1984; pag 1360-61.
11. Bierman Edwin L. Aterosclerosis y otras formas de aterosclerosis. En: Harrison et al (Eds.). Principios de Medicina Interna. Madrid : ed. Interamenricana. 1989, pag. 1251.
12. Wolinsky H, Glagov S: Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. Circ Res. 1969; 25: 677.

BIBLIOGRAFIA

13. Glagov S: Insultos mecánicos sobre los vasos. En: Resnekov L (Eds.). Clínica Médicas de Norteamérica. 1ª ed., México:ed. Interamericana. 1973; 63.
14. Robertson JH. Influence of mechanical factors on structure of peripheral arteries and the localization of atherosclerosis. J Clin Path. 1960; 13: 199.
15. Sako Y. Effects of turbulent flow and hypertension on experimental atherosclerosis. J.A.M.A. 1962; 179: 36.
16. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter JC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. Nature. 1969 ; 223: 1159.
17. Thomas WA, Florentin RA, Nam SC y col: Preproliferative phase of atherosclerosis in swine fed cholesterol. Arch Path. 1968; 86: 621.
18. Fry D.L. Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. Cir Res. 1969; 24: 93.
19. Foz J.A. y Hugh H.E. Localization of atheroma: A theory based on boundary layer separation. Brit Heart J. 1966; 28: 388.
20. Duncan L.E., Buck K. y Lynch A.: The effect of pressure and stretching on the passage of labelled albumin into canine aortic wall. J Atheroscl Res. 1965; 5: 69.
21. Burton A.C. Relation of structure to function of tissues of wall of blood vessels. Physiol Rev. 1954; 34: 619.
22. Fischer G.M. Effect of estrogen on collagen and elastin dynamics in arterial wall. Circulation. 1971; 44 (Suppl.II) :7.
23. Fischer G.M. Dynamics of collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. Cir Res. 1966; 19: 394.
24. Wollinsky H. y Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. Cir Res. 1964; 14: 400.
25. Haimovici H. y Maier N. Role of arterial tissue susceptibility in experimental canine atherosclerosis. J Atheroscl Res. 1966; 6: 62.
26. Wilens S. Size of the major epicardial coronary arteries at necropsy: Relation to age, heart weight, and myocardial infarction. J.A.M.A. 1966; 198: 1325.
27. Wolinsky H. Effects of estrogen and progestogen treatment on the response of the aorta of male rats to hypertension: Morphological and chemical studies. Circ Res.

- 1972; 30: 341.
28. Von Rokitsanski C. A manual of pathological anatomy. 1952; vol 4. Londres, Sydenham Society, pag 261.
 29. Pearson TA, Kramer FC, Hepitnstall RH. The human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1977; 86: 657-664.
 30. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
 31. Duguid JB, Robertson WB: Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet* 1957; 1:1205.
 32. Smith E, Slater RS. Relationship between low density lipoprotein in aortic intima and serum lipid levels. *Lancet* 1972, I: 463.
 33. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193:1094-1100.
 34. Scrimshaw NS and Guzman MA. Diet and atherosclerosis. *Lab. Invest.* 1968; 18:623-628.
 35. Anitschkow N and Chalатов S: Über experimentelle Cholestinstatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologische Prozesse. *Centralbl. Allg. Patholo.* 1913; 24:1.
 36. Virchow R. Der atheromatose prozess der arteries. *Wien Med Wochenschr* 1955; 6:825.
 37. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Nati Acad Sci USA.* 1973; 70: 1753.
 38. Scott J. Trombogenesis linked to atherogenesis at last? *Nature* 1989; 341: 22.
 39. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Annu Rev Med* 1987; 38: 71-79.
 40. Benditt EP. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 1977; 86: 693.
 41. Benditt EP. El origen de la aterosclerosis. *Investigación y Ciencia.* 1977 ; 7: 56-67.
 42. Wisler RW, Vesselinovitch D, and Getz GJ. Abnormalities of the arterial wall and its metabolism in atherogenesis. *Progr Cardiovasc Dis.* 1976; 18: 341.

BIBLIOGRAFIA

43. Wisler RW. Atherosclerosis: Its pathogenesis in perspective. In Homberger F.(ed): Comparative Pthology of the Heart. (Adv. in Cardiol., Vol 13) Bassel, Karger. 1974, pg. 10.
44. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, and Ross R. Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. New Engl: J Med. 1974; 291: 537.
45. Friedman RJ, Moore S, and Singal DP. Repeated endotheial injury and induction of atherosclerosis in normolipemic rabbits by human serum. Lab Invest. 1975; 32: 404.
46. Cotran RS, Munroc JM. Patogenia de la aterosclerosis. Conceptos recientes. En Grundy SM, Bean AG, (ed). Madrid. El papel del colesterol en la aterosclerosis Jarpyo S.A. 1988; 5-23.
47. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. Science. 1973; 180:1332-1339.
48. Ross R. The smooth muscle cell. Growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibers. J Cell Biol. 1971; 50: 172-186.
49. Wright HP. Mitosis patterns in aortic endothelium. Atherosclerosis. 1972; 15: 93-100.
50. Reidy MA, Bowyer DE. Scanning electron microscopy of arteries: the morphology of aortic endothelium in haemodynamically stressed areas associated with branches. Atherosclerosis. 1977; 26: 181-194.
51. Nerem RM, Cornhill JF. Hemodynamics and atherogenesis (editorial). Atherosclerosis. 1980; 36:151-157.
52. Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D, et al. The role of endothelial injury and platelet and macrophage interaction in atherosclerosis. Circulation. 1984; 70 III. 77-82.
53. Lewis JC, Kottke BA. Endothelial damage and thombocyte adhesion in pigeon atherosclerosis. Science. 1977; 196: 1007-1009.
54. Jorgensen L, Pakham MA, Rowsell HC, et al. Deposition of formed elements of blood on the intima and signs of intimal injury in the aorta of rabbit, pig, and man. Lab Invest. 1972; 27: 341-350.
55. Jorgensen L. Mechanisms of thrombosis. Pathobiol Annu 1971; 1: 139-204.

56. Joris I, Stetz E, Majno G. Lymphocytes and monocytes in the aortic intima: an electron-microscopic study in the rat. *Atherosclerosis* 1979; 34: 221-231.
57. Moore S, Lough J. Lipid accumulation in renal arterioles due to platelet aggregate embolism. *Am J Pathol.* 1970; 58: 223-293.
58. Bloom AL, Giddings JC, Wilks C. Factor VIII on the vascular intima: possible importance in haemostasis and thrombosis. *Nature.* 1972; 241:217-219.
59. Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, et al. Platelet alfa granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood.* 1979; 53: 604-618.
60. Tiell ML, Stemerman MB, Spaet TH. The influence of the pituitary on arterial intimal proliferation in the rat. *Circ Res.* 1978; 42:644-649.
61. Ross R. Platelets, smooth muscle proliferation and atherosclerosis. *Acta Med Scand* 1980; 642 (Suppl): 49-54.
62. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc National Acad Sci USA* 1974; 71:1207.
63. Sporn MB, Roberts AB. Autocrine growth factors in cancer. *Nature.* 1985; 313:745.
64. Stemerman MB, Ross R. Experimental arterioesclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med.*1972; 136: 769-789.
65. Moore S. Thomboatherosclerosis in normolipemic rabbits: a result of continued endothelial damage. *Bab Invest.* 1972; 29: 478-487.
66. Fishman JA, Ryan GB, Karnovsky MJ. Endothelial regeneration in the rat carotid artery and the significance of endothelial denudation in the pathogenesis of myointimal thickening. *Lab Invest.* 1975; 32: 339-351.
67. Poole JCF, Cromwell SB, Benditt EP. Behavior of smooth muscle cells and formation of extracellular structures in the reaction of arterial walls to injury. *Am J Pathol.* 1971; 62:391-413.
68. Rutherford RB, Ross R. Platelet factors stimulates fibroblasts and smooth muscle cells quiescent in plasma serum to proliferate. *J Cell Biol.* 1976; 69: 196-203.
69. Ross R, Vogel A. The platelet-derived growth factor. *Cell.* 1978; 14: 203-210.

BIBLIOGRAFIA

70. Childs CB, Proper JA, Tucker RF, Moses HL. Serum contains a platelet-derived transforming growth factor. *Proc Nationall Acad Sci, USA* . 1982; 79: 5312-60.
71. Kaplan DR, Chao FC, Stiles CD, et al. Platelet alfa granules contain a growth factor for fibroblast. *Blood*. 1979; 53: 1043-1052.
72. Fuster V Lewis JC, Kottke BA, et al. Platelet factor 4-like activity in the initial stages of atherosclerosis in pigeons. *Thromb Res*. 1977; 10: 169-172.
73. Goldberg ID, Stermerman MB, Handin RI. Vascular permeation of platelet factor 4 after endothelial injury. *Science*. 1980; 209: 611-612.
74. Deuel TF, Senior RM, Chang D, et al. Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1981; 78: 4584-4587.
75. Thorgeirsson G, Robertson AL Jr, Cowan DH. Migration of human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Lab Invest*. 1979; 41:51-62.
76. Stermerman MB: Hemostasis, thombosis, and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1979; 6:105-146.
77. Gospodarowicz D, Weswman J, Moran JS, et al. Effect of fibroblast growth factor on the division and fusion of bovine myoblast. *J Cell Biol* . 1976; 70: 395-405.
78. Gadjusek CM, Di Corleto PE, Ross R, Schwartz SM. An endothelial cell derived growth factor. *Cell Biol* 1980; 85: 467-72.
79. Barret TB, Gadjusek CM, Schwartz SM, Mc Dougall JK, Benditt EP. Expression of the sis gene by endothelial cells in culture and in vivo. *Proc National Acad Sci USA* 1984; 81: 6772-4.
80. Nilsson J, Sjolund M, Palmberg L, Thyberg J, Heldin C. Arterial smooth muscle cells in primary culture produce a platelet-derived growth-factor like protein. *Proc NAcad Sci USA* 1985; 82: 4418-22.
81. Morisaki N, Kanzaki T, Fujiyama Y, et al. Secretion of a new growth factor, smooth muscle cell derived growth factor distinct from platelet derived growth factor by cultured rabbit aortic smooth muscle cells. *FEBS Lets* 1988; 230: 186-90.
82. Leibovich SJ, Ross R. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol* 1975; 84:501.
83. Shimokado K, Raines EW, Madtes DK, et al. A significant part of the

- macrophage derived growth factor consists of at least two forms of PDGF. *Cell*. 1985;143:277-86.
84. Martinet Y, Bitterman PB, Mornex JF, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Activating human monocytes express c-sis proto-oncogene and release a mediator showing PDGF-like activity. *Nature*. 1986; 319: 158-60.
 85. Piper PJ, Vane JR. Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Nature*. 1969; 223: 29-35.
 86. Gryglewski R, Vane JR. The release of prostaglandins and rabbit aorta contracting substance from rabbit spleen and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol*. 1972; 45: 37-47.
 87. Ellis EF, Oelz O, Roberts LJ II, et al. Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: evidence that it is thromboxane A₂. *Science*. 1976; 193: 1135-1137.
 88. Svensson J, Hamberg M, Samuelsson B: Prostaglandin endoperoxides. IX. Characterization of rabbit aorta contracting substance from guinea pig lung and human platelets. *Acta Physiol Scand*. 1975; 94: 222-228.
 89. Svensson J, Fredholm BB. Vasoconstrictor effect of thromboxane A₂. *Acta Physiol Scand*. 1977; 101: 366-368.
 90. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975; 72: 2994-98.
 91. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, et al. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall: an explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*. 1977; 11: 323-344.
 92. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med*. 1979; 300: 1142-1147.
 93. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*. 1978; 2: 117-119.
 94. Kromhout D, Bosschietes EB, Coulander C de L. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1205-1209.
 95. Fuster V: Pathogenesis of atherosclerosis and the role of risk factors. *Coeur*.

- 1981; 12: 65-92.
96. Smith EB. The influence of age and atherosclerosis on the chemistry of the aortic intima. I. The lipids. *J Ath Res.* 1965; 5: 224-40.
 97. Smith EB. The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis. *Adv Lipids Res.* 1974; 12:1.
 98. Bottcher CJF, Woodford FP, Romeny Watchter CTH, van Houte EB, van Gent CM. Fatty acid distribution in lipids of the aortic wall. *Lancet.* 1960; 1: 1378-83.
 99. Smith EB, Evans PH, Downham MD. Lipid in the aortic intima. The correlation of morphological and chemical characteristics. *J Ath Res.* 1967; 7: 171-86.
 100. Newman HAI, Zilversmit DB. Quantitative aspects of cholesterol flux in rabbit atheromatous lesions. *J Biol Chem.* 1962; 237: 2078-84.
 101. Faggiotto A, Ross R, Harker. Early arterial changes in the hypercholesterolemic non-human primate. *Circulation.* 1982; 66 Suppl 2: 225.
 102. Witte LD, Cornicelli JA. Platelet-derived growth factor stimulates low density lipoprotein receptor activity in cultured human fibroblast. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; 77: 5962-5966.
 103. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, et al. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 333-337.
 104. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia: implications for pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am.* 1982; 66: 335-362.
 105. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol hemostasis. *Science.* 1986; 232: 34-47.
 106. Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation atherosclerosis. *Annu Rev Biochem.* 1977; 46: 897-930.
 107. Ho YK, Brown MS, Goldstein JL. Hydrolysis and excretion of cytoplasmic cholesteryl esters by macrophages: stimulation by high density lipoprotein and other agents. *J Lipids Res.* 1980; 21: 391-98.
 108. Roberts WC. Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. *Circulation.* 1972; 45: 215-230.

109. Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B, Dalderes ER Jr, et al: Collagenase solubilized lipoprotein: Glycosaminoglycan complexes of human aortic fibrous plaque lesions. *Atherosclerosis*. 1979; 34:105-118.
110. Hermelin B, Picard J, Paul-Gardais A, et al. Turnover of sulfated glycosaminoglycans in the rat aortic wall. *Comp Biochemical Physiol*. 1974; 49:113-18.
111. Morris CJ, Bradby GVH, Walton KW. Fibrous long-spacing collagen in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1978; 31: 345-354.
112. Kramsch DM, Franzblau C, Hollander W. The protein and lipid composition of arterial elastin and its relationship to lipid accumulation in the atherosclerotic plaque. *J Clin Invest* 50. 1971; 1666-77.
113. Noma A, Takahashi T, Yamada K, et al. Elastin-lipid interaction action in the arterial wall. Part I. Extraction of elastin from human aortic intima. *Atherosclerosis*. 1979; 33: 29-39.
114. Urry DW. On the molecular basis for vascular calcification. *Perspect Biol Med*. 1974; 18: 68-84.
115. Fischer GM, Swain ML, Cherian K. Increased vascular collagen and elastin synthesis in experimental atherosclerosis in the rabbit variation in synthesis among major vessels. *Atherosclerosis*. 1980; 35: 11-20.
116. Iwatsuki K, Cardinale GJ, Spector S, et al. Hypertension: increase of collagen biosynthesis in arteries but not in veins. *Science*. 1977; 198: 403-405.
117. Hughes A, Tonks RS. Intravascular platelet clumping in rabbits. *J Pathol Bacteriol*. 1962; 84: 379-390.
118. Smith EB, Alexander KM, Massie IB. Insoluble "fibrin" in human aortic intima: quantitative studies on the relationship between insoluble "fibrin" soluble fibrinogen and low density lipoprotein. *Atherosclerosis*. 1976; 23:19-39.
119. Chandler AB, Chapman I, Erhardt LR, et al. Coronary thrombosis in myocardial infarction: report of a workshop on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1974; 34: 823-832.
120. Porter KR, Hawn CVZ. The culture of tissue cells in clots formed from purified bovine fibrinogen and thrombin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947; 65: 309-314.
121. Niewiarowski S, Goldstein S: Interaction of cultured human fibroblasts with fibrin:

BIBLIOGRAFIA

- modification by drugs and aging in vitro. J Lab Clin.1973; 82: 605-610.
122. Fearon WR. Lípidos. En: Fearon WR. Introducción a la bioquímica.2ª ed., Madrid: Espasa Calpe, 1949; pag 205.
123. Lehninger AL. Lípidos, Lipoproteínas y membranas. En: Lehninger AL. Bioquímica. 13 ed., Barcelona: Ediciones Omega, 1989; pag 285-286.
124. Lehninger AL. Lípidos, Lipoproteínas y membranas. En: Lehninger AL. Bioquímica. 13 ed., Barcelona: Ediciones Omega, 1989; pag. 286-290.
125. Schmid GH. Lípidos. En Química Biológica. Las bases químicas de la vida. 1ªed., Madrid: Interamericana, 1986; pag 529-533.
126. Fearon WR. Esteroides. En: Introducción a la Bioquímica.2ª ed., Madrid:Espasa Calpe, 1949; pag 222-231.
127. Lehninger AL. Lípidos Lipoproteínas y membranas. En Bioquímica.13 edición., Barcelona:ediciones omega. 1989; pag 304-306.
128. Lehninger AL. Lípidos, Lipoproteínas y membranas. En Bioquímica. 13ª ed., Barcelona: ediciones Omega. 1989; pag 306-307.
129. Schmid GH. Lípidos. En: Química Biológica. Las bases químicas de la vida.1ª ed., Madrid: Interamericana. 1986; pag 534.
130. Fearon WR. Lípidos. En: Introducción a la bioquímica. 2ª ed., Madrid: Espasa Calpe. 1949; pag 218-219.
131. Schmid GH. Lípidos. En Química Biológica. Las bases químicas de la vida. 1ª ed., Madrid: Interamericana. 1986; pag 520-523.
132. Lehninger AL. Biosíntesis de los lípidos. En: Bioquímica, 13ª ed., Barcelona: ediciones Omega. 1989; pag 671-701.
133. Gomez Gerique JA, Blanco Vaca F, Sorribas Vivas A, et al. Estructura y metabolismo de lipoproteínas. Datos sobre su papel en la patogenia de la aterosclerosis. Endocrinología. 1987; 34: 214-224.
134. Schonfeld G. Disorders of lipid transport. Update 1983. Prog Cardiovasc Dis 1983; 26:89-108.
135. Driscoll DA, Getz GS. Molecular and cell biology of lipoprotein biosynthesis.

- Meth Enzymol 1986; 128: 41-70.
136. Alaupovic P: Apolipoproteins and lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1971; 13:141.
 137. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, WeisgraberKH: Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1984; 25: 1277-94.
 138. Li WH, Tanimura M, Luo CC, Data S, Chan L. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure-function relationships, and evolution. *J Lipid Res*. 1988; 29: 245-271.
 139. Lusis AJ. Genetic factors affecting blood lipoproteins: the candidate gene approach. *J Lipid Res*. 1988; 29: 397-429.
 140. Albers JJ, Wahl PW, Cabana GV, Hazzard WB, Hoover JJ. Quantitation of apolipoprotein A-1 of human plasma high density lipoproteins. *Metabolism*. 1976; 25: 633.
 141. Avogaro P, Bittolo G, Cazzolato G, Quinci GB, Belussi F. Plasma levels of apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B in human atherosclerosis. *Artery*. 1978; 4: 385.
 142. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988; 240: 622-629.
 143. Davidson NO, Magun AM, Brasitus TA, Glickman RM. Intestinal apolipoprotein A-1 and B-48 metabolism; effects of sustained alterations in dietary triglyceride and mucosal cholesterol flux. *J Lipids Res*. 1987; 28: 388-402.
 144. Olofsson SO, Bjursell G, Bostrom K et al. Apoprotein B structure, biosynthesis and role in the lipoprotein assembly process. *Atherosclerosis*. 1987; 68: 1-17.
 145. Havel RJ. The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lipid Res*. 1984; 25:1570-1576.
 146. Masana Marin L. Regulación de la concentración de colesterol-LDL. Hipercolesterolemias. En: Soler-Argilaga C et al (Eds). *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria*. Barcelona, MCR. 1988; 145-180.
 147. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipids Res*. 1984; 25: 1017-1071.
 148. Soler-Argilaga C. Metabolismo de las HDL. Interrelaciones con otras clases lipoproteicas. En Soler-Argilaga C, (eds). *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis*

- coronaria. Barcelona, MCR.1988; 181-193.
149. Segura R. Composición y estructura de las lipoproteínas. En Soler-Argilaga C (eds). Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria. Barcelona, MCR. 1988. 29-70.
 150. Soler -Argilaga C. Producción y catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Hipertrigliceridemias. En: Soler-Argilaga C,(eds). Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria. Barcelona, MCR.1988; 113-134.
 151. Lawn RM. Lipoproteína (a) en la enfermedad cardiaca. Investigación y Ciencia. Agosto. 1988;14-21
 152. Scanu A, Fless G. Heterogeneity and Biological Relevance. Journal of Clinical Investigation. 1990 vol.85, nº6, 209-218.
 153. Scanu R, Lawn and Berg K. Lipoprotein (a) and Atherosclerosis. Annals of Internal Medicine. 1991 vol.1 ; 3: 351-361.
 154. Enholm C, Kuusi: Preparation, characterization and measurement of hepatic lipase. In Methods in Enzymology Vol 129 edited by Albers JJ, Segrest JP. London: Academic Press. 1986: 716-738.
 155. McLean LR, Demee RA, Socorro L, Shinomiya M, Jackson RL: Mechanism of action of lipoprotein lipase. In Methods in Enzymology Vol 129 edited by Albers JJ. Segrest JP. London: Academic Press. 1986: pag. 738-763.
 156. Albers JJ, Chen CH, Lacko AG: Isolation, characterization and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. In Methods in Enzymology Vol 129 edited by Albers JJ, Segrest JP. London: Academic Press. 1986: pag 763-783.
 157. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RGW, Russell DW, Schneider WJ: Receptor mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. Annu Rev Cell Biol. 1985; 1: 1-39.
 158. Goldstein JL, Brown MS: Regulation of low density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation. 1987; 76: 504-507.
 159. Beisiegel U, Weber W, Havinga JR, Ijhrke G, Hui Dy and al: Apolipoprotein E-binding proteins isolated from dog and human liver. Arteriosclerosis. 1988; 8: 288-297.
 160. Hoeg JM, Demosky SJ, Edge SB, Gregg RE, Osborne JC, Brewer HB: Characte-

- rization of a human hepatic receptor for high density lipoproteins. *Arteriosclerosis*. 1985; 5: 228-237.
161. Tollefson JH, Albers JJ: Isolation, characterization and assay of plasma lipid transfer proteins. In *Methods in Enzymology* Vol 129 edited by Albers JJ, Segrest JP. London: Academic Press. 1986: 797-816.
162. Zilversmit DB: Assembly of chylomicrons in the intestinal cell. En: Dietschy JM, Gotto AM, Ontko JA, eds. *Disturbances in lipids and lipoprotein metabolism*. Bethesda. American Physiological Society. 1978; 69-82.
163. Miller NE, La Ville A, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. *Nature*. 1985; 314: 109-111.
164. Pato I, Rodriguez P. *Obesidad. Serie monográfica, 3. Ministerio de Sanidad y S.S.* 35-55.
165. Fuster V. Mecanismos básicos de Aterosclerosis y Trombosis. En: *Cardiopatía Isquémica. Jornadas con el Dr Fuster*. Barcelona, Editorial MCR. 1992: 1-3.
166. Mc Gill Jr HC, Geer JC, Strong JP, et al. Natural history of human atherosclerotic lesions. En: Slander M, Bourne GH, eds. *Atherosclerosis and its origin*. New York: Academic Press. 1963; 39-65.
167. Haust MD. The morphogenesis and fate of potential and early atherosclerotic lesions in man. *Hum Pathol*. 1979;2: 1-30.
168. Fuster V. Mecanismos básicos de Aterosclerosis y Trombosis. En: *Cardiopatía Isquémica. Jornadas con el Dr Fuster*. Barcelona, Editorial MCR. 1992: 3-6.
169. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the non human primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*. 1984;4: 323
170. Restrepo C, Tracy RE. Variation in human aortic fatty streaks among geographic locations. *Atherosclerosis*. 1975; 21:179-93.
171. Smith EB. Development of the atheromatous lesion. In: Wolf S, Werthessen NT, (eds). *The Smooth Muscle of the Artery*. *Adv Exp Med Biol*. 1975; 57: 254-60.
172. Movat H, Haust MD, More RH. The morphological elements in the early lesion of atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1959; 35: 93-101.

BIBLIOGRAFIA

- 173.** Fuster V. Mecanismos básicos de aterosclerosis y Trombosis. En: Cardiopatía Isquémica. Jornadas con el Dr Fuster. Barcelona, ed. MCR. 1992: 6-15.
- 174.** De Bakey ME: Patterns of atherosclerosis and rates of progression. *Atheroscler Rew.* 1978: 1-56.
- 175.** White, PD. Perspectives. *Prog Cardiovasc Dis.* 1971; 14: 250-255.
- 176.** Kannel WB, Mc Gee D and Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1976; 38-46.
- 177.** Stamler J, Epstein FH. Coronary heart disease: Risk factors as guides to preventive action. *Prev Med.* 1 972; 1: 27.
- 178.** Kannel WB, Schatzkin A. Risk factors analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1983; 26:309-332.
- 179.** Oliver MP. Should we not forget about mass control of coronary risk factors? *Lancet.* 1983; I: 37-38.
- 180.** Zukel WJ, Paul O, Schnafer HW. The multiple risk factor Intervention trial: I. Historical perspectives. *Prev Med.* 1981; 10: 387-401.
- 181.** Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41 Suppl 1. 1970; 1-211.
- 182.** Miller NE, Forde OH, Thelle DS, et al: The Tromso Heart Study: high-density lipoprotein and coronary heart disease; a prospective case control study. *Lancet.* 1977; 1: 965-968.
- 183.** Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of mayor coronary events: final report of the Pooling Proyect. *J Chronic Dis.* 1978; 31: 201-306.
- 184.** Holme I, Helgeland A, Hjermann I, et al. Four and two-thirds years incidence of coronary heart disease in middle-aged men: the Oslo Study. *Am J. Epidemiol.* 1980; 112: 149-160.
- 185.** Hjerman I, Velve Byre K, Holme I, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet.* 1981; 2: 1103-1108.
- 186.** Report Of a WHO Tech Rep Ser N° 678. 1982: 5-53.

187. Malinow MR. Regression of atherosclerosis in humans: Fact or Myth. *Circulation*. 1981; 64:1-3.
188. Stary HC. Evolution and Progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Artherosclerosis*. 1989; 9: 191-132.
189. Small DM. Progression and Regression of atherosclerotic lesions. Insight from Lipids *Physcal Biochemistry*. 1988; 8: 103-129.
190. Vasselinovitch D, Wissler RW, Fisher-Dzoger K, Hughes R, Dubien L. Regression of atherosclerosis in rabbits, Part I (Treatment with Lowfat diet, hyperoxia and hy polipidemic agents). *Atherosclerosis*. 1974; 22:565.
191. De Palma RG, Hubay CA, Insull W, Robinson AG, Hartman PH. Progression and regression of experimental atherosclerosis. *Surg Gynoeocol Obstet*. 1970; 131: 633.
192. Frick MH, Elo O, Haapa K y cols. Helsinky Heart Study: Primary prevention trial with genfibrozil in middle-aged men with dyslipemia. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1237-45.
193. Chilvers AS, Thomas ML, Browse NL. The progression of atherosclerosis. A radio logical study. *Circulation*. 1974; 50: 402-408.
194. Mcnamara JS, Molot MA, Stremple FJ y cols. Coronary astery disease in combat causalities in Vietnam. *Jama*. 1971; 216: 1185-1187.
195. Glueck CJ, Mc Gill H, Shank RE y cols. Valne and safety of diet modification to control hyperlipidemia in chidhood and adolescence. *Circulation*. 1978; 58: 381-85.
196. Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. *J Clinic Invest*. 1989; 84:373-380.
197. Hegele RA, Breslow JL. Apolipoprotein genetic variation in the assessment of atherosclerosis susceptibility. *Genet Epidemiol*. 1987; 4: 163-184.
198. Risanen AM, and Nikkila EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Brit Heart J*. 1977; 39: 875-883.
199. Harvald B, Hauge M. Coronary occlusion in twins. *Acta Genet: Med: Gemellol. (Roma)*. 1970; 19: 248-250.
200. Epstein F, Ostrander LD, Jr. Detection of individual susceptibiity toward coronary

- disease. *Prog Cardiovasc. Dis.* 1971; 13; 324-342.
201. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum cholesterol, lipoproteins, and risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1971;74: 1-12.
 202. Bloor CM: Hereditary aspects of myocardial infarction. *Circulation.* 1969; 39,40 (Suppl.4): 130-135.
 203. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *New England J Med.* 1976; 294: 1386-1390.
 204. Jensen J, Blankenhorn DH: Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1967; 36: 72-82.
 205. Khachadurian AK, Uthman SM: Experiences with the homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Nut Metab* 1973;15:132-140.
 206. Schonfeld G, Kudzma DJ. Type IV hyperlipoproteinemia. *Arch Intern Med.* 1973; 132:55-62.
 207. Morganroth J, Levy RI, Fredrickson DS. The biochemical, clinical and genetic features of Type III hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med.* 1975; 82: 158-174.
 208. Simons LA, Dwyer T, Simons J, Bernstein L, Mock P, Poonia NS, and cols. Chylomicrons and chylomicron remnant in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis.* 1987; 65: 181-189.
 209. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH: Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361662 men. *Lancet.* 1986; II: 933-936.
 210. Brown S, Kovanen PT, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem.* 1983; 52: 223-261.
 211. Hulley SB, Rosenman RH, Bawold RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N. Eng J Med.* 1980; 302: 1383-1389.
 212. Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M. The association of increased levels of intermediate density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation.* 1987; 75: 124-130.
 213. Carlson LA, Holmquist L. Evidence for deficiency of high density lipoprotein

- lecitin: cholesterol acyltransferase activity (LCAT) in fish eye disease. *Acta Med Scand.* 1985; 189-196.
214. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and leg: The Framingham study. *JAMA.* 1972; 221-661.
215. Aronow WS. Smoking, carbon monoxide, and coronary heart disease. *Circulation.* 1973; 48: 1169-1172.
216. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34: 29-34.
217. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med.* 1980; 51: 401-404.
218. Freis ED. Hypertension and atherosclerosis. *Am J Med.* 1969; 46: 735-740.
219. Froelicher V, Battler A, Mc Kirnan MD. Physical activity and coronary heart disease. *Cardiology* 65. 1980: 153-190.
220. Gensini GF, Abbate R y colab. Changes of platelet function and blood clotting in diabetes mellitus. *Thombos. Hemostas.* 1979; 42: 983-993.
221. Gordon T, Castelli WP. Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y riesgo de cardiopatía coronaria: el estudio de Framingham. *AM J Med* (ed. española). 1977; 5: 527-532.
222. Griffiths ID, Hannington G, Booth JC. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. *Lancet.* 1980; 1: 1387-89.
223. Havel RJ. High-density lipoproteins, cholesterol transport and coronary heart disease. *Circulation.* 1979; 60: 1-3.
224. Hennekens, CH, Evans DA, and al. Oral contraceptive use and fasting triglyceride, plasma cholesterol and HDL-Cholesterol level and blood pressure level in the production of experimental aortic pressure level in the production of experimental aortic atheroma in rabbits. *Angiology.* 1958; 9: 84.
225. Hinkle LE, Whitney LF, Lehman EW. Occupation, education and coronary heart disease. *Science.* 1968; 161: 4238.
226. Link RP, Pedersoli WM, Safanie. Effect of exercise on development of atherosclerosis in swine. *Atherosclerosis.* 1972; 15: 107.

BIBLIOGRAFIA

- 227.** Mann GV. Diet-heart: end of an era. *New England J Med.* 1977; 297: 644-650.
- 228.** Myers AP, Epstein FH and al. The relationship of uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med.* 1968; 45: 520.
- 229.** Pincus G. *Hormones and Atherosclerosis.* Acad. Press, New York. 1959.
- 230.** Real Colegio de Médicos de Londres: *El tabaco y la salud, hoy:* ed. Española de Antibióticos, S.A. Madrid 1971.
- 231.** Stamler J. The established relationship among diet, Serum cholesterol and coronary heart disease. *Acta Med Scand.* 1980; 207: 433-466.
- 232.** Reisman J. Atherosclerosis in childhood. *Pediatr.* 1965; 66:1.
- 233.** Enos WF, Holmes RH, Beyer JC. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *J.A.M.A.* 1953 ;152: 1090.
- 234.** Strong JP, McGill HC, Jr . The pediatric aspect of atherosclerosis. *J Atheroscler Res.* 1969; 9: 251-266.
- 235.** Zeek P. Juvenile arteriosclerosis. *Arch Pathol.* 1930; 10: 417-446.
- 236.** Haust MD. Atherosclerosis in childhood. En: Rosenberg HS, Bolande, eds. *Perspectives in pediatric pathology.* Chicago, Year Book Publisher Inc. 1978; 155-216.
- 237.** William RR, Hunt SC, Hasstedt SJ et al. Current knowledge regarding the genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1989; 7 (Suppl 6): S8.
- 238.** Burke GL, Freedman DS Webber LS and Berenson GS. Persistence of high diastolic blood pressure in thin children. The Bogalusa heart study. *Hypertension.* 1986; 8:24.
- 239.** Becke MD, Katch VL, Rocchini AP, et al. Coronary risk incidence of obese adolescents: Reductions of exercise plus diet intervention. *Pediatrics.* 1988; 81: 605-612.
- 240.** Katz SH, Hediger ML, Zemel BS, Parks JS. Blood pressure, body fat, and dehydroepiandrosterone sulfate variation in adolescence. *Hypertension.* 1986; 8: 277.
- 241.** Van Hoofft IM, Hogman A, Grobbee DE, Valkenburg HA. Change in blood pressure in offspring of parents with high or low blood pressure: The butch hypertension and offspring study. *J.Hypertension* 1988 ;6 (supl 4): 5594-6.

242. Brand FN, Mc Gee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 11.
243. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J.* 1974, 87: 558-64.
244. Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample Swedish. *Acta Med Scand.* 1975; 198: 291-98.
245. Golbourt U, Medalia JH. Characteristics of smokers, non smokers and ex smokers among 10.000 adults in Israel. *Am J Epidemiol.* 1977; 105: 75-86.
246. Baron AE, Freyer B, Fixler DE. Longitudinal blood pressures in blacks, whites and Mexican Americans during adolescence and early adulthood. *Am J Epidemiol.* 1986; 123: 809.
247. Shear CL, Freedman DS, Burke G L, Harsha DW. Body fat patterning and blood pressure in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Hypertension.* 1987; 9: 236-244.
248. Gabriel R, Martel N, Martinez M et al. La presión arterial en la infancia. Estudio de Torrejón de Ardoz (Madrid). *Rev Clin Esp* 1987; 181: 123-30.
249. Report of the second Task Force on blood Pressure Control in Children. *Pediatrics.* 1987; 79: 1-25.
250. Gabriel R, Labarthe DR, Forthofer RN, Fdez-Cruz A. Presión arterial en la infancia y adolescencia en España: estimaciones nacionales y comparación con otros estándares internacionales. *Hipertension y Arteriosclerosis.* 1981; Vol I No 1:3-11.
251. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *JAMA* . 1984: 4-12.
252. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, et al. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA* . 1988; 259: 3579-3586.
253. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, et al. Apolipoprotein, low density lipoprotein subfraction, and insulin associations with familial combined hyperlipidemia. Study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension *Arteriosclerosis.* 1989; 9: 335-344.
254. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. *Am J Med* 90 (2A). 1991: 7S-12S.

255. Newman WP, Freedman DS. Relations of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *New England J Med.* 1986; 314: 138-143.
256. Lauer RM, Connor W, Leaverton PE, Reiter M. Coronary heart disease risk factors in school children The Muscatine study. *J of Pediatrics.* 1975; 86: 697-706.
257. Hellies MJ, Laskarzewski PM, Tracy et al Tracking of high and low density lipoprotein cholesterol from childhood to young adulthood in a single large kindred with familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1985; 34: 747-753.
258. Knuiman JT, Hermus RJ, Hautvast JG. Serum total and high-density lipoprotein cholesterol concentrations in rural and urban boys from 16 countries. *Atherosclerosis* 1980; 36: 529-537.
259. Keys A. Seven countries a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press 1980.
260. Farinaro E, Celentano E, Ferraro AL, et al. Detection of risk factors for atherosclerosis in children: Studies in Naples: In : Hetzel B, Berenson GJ, Eds. *Cardiovascular risk factors in Childhood.* Amsterdam: Elsevier science.
261. Kwiterovich PO, Levy RI, Fredrickson DS. Early detection and treatment of familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1970; 62: 37-42.
262. Kwiterovich PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia: A study of its biochemical, genetic, and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest.* 1974; 53:1237-1249.
263. Frerich R, Webber L, Voors A, Srinivasan S and Berenson G. Cardiovascular disease risk factor variables in children at two successive years. The Bogalusa Heart Study 1979. *J Chronic Dis;* 32: 251-262.
264. Freedman D, Shear C, Srinivasan S et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins over an 8-year period: The Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 14: 203-216.
265. Clarke W, Schrot H, Leaverton P, Connor W, Lauer R. Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: The Muscatine Study. *Circulation* 1978; 58:626-634.
266. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: The Muscatine Study. *Pediatrics.* 1988; 82:

309-318.

267. Shear CL, Frerich RR, Wimberg R, Berenson GS. Childhood siblings aggregation of coronary artery disease risk factor variables in a biracial community. *Amer J Epidemiol.* 1979; 107: 522-528.
268. Schrott HG, Clarke WR, Wiwaw DA, Connor WE, Lauer RM. Increased coronary mortality in relations of hypercholesterolemic school children: The Muscatine Study. *Circulation* . 1979; 59: 320-326.
269. Morrison JA, Kelly K, Horvitz R, et al. Parent-offspring and sibling lipid and lipoprotein associations during and after sharing household environments: The Princeton School District Family Study. *Metabolism.* 1982; 31: 158-166.
270. Weinberg R, Webber LS, Berenson GS. Hereditary and environmental influence on cardiovascular risk factors for children. *Amer J Epidemiol.* 1982; 116: 385-393.
271. Sing CF, Orr JD. Analysis of genetic and environmental sources of variation in serum cholesterol in Tecumseh, Michigan. Separation of polygene from common environment effects. *Amer J Hum Genet.* 1978; 30: 491-504
272. Rao DC, Laskarzewski PM, Morrison JA, et al. The Cincinnati Lipid Research Clinic Family Study: Cultural, and biological determinations of lipid and Lipoprotein concentrations. *Amer J Human Genet.* 1982; 34: 888-903.
273. Van Natta P, Jenkins J, Chase G et al. The East Baltimore Study. Familial aggregation of plasma lipids in juveniles in a black inner city population. *Amer J Epidemiol.* 1981; 114: 385-397.
274. Moll PO, Sing CF, Weidman WH, et al. Total cholesterol and lipoproteins in school children. Prediction of coronary heart disease in adult relatives. *Circulation* 1983;67:127-134.
275. Ten Kate LP, Boman H, Daiger SP, et al. Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors. *Amer J Cardiol.* 1982;50:945-950.
276. Laskarzewski P, Morrison JA, Horvitz R, et al. The relationship of paternal history of myocardial infarction, hypertension, diabetes and stroke to coronary heart disease risk factors in their adult progeny. *Amer J Epidemiol.* 1981; 113: 290-306.
277. Grande F. Dieta y aterosclerosis en la infancia. *Drugs of Today* (español). 1988; 24:197-203.

BIBLIOGRAFIA

278. Jhonson HJ Jr, Simpson ER, Carr BR, Mc Donald PC, Parker RC Jr. The levels of plasma cholesterol in the human fetus throughtout gestation. *Pediatr res.* 1982; 16:682-683.
279. Glueck CJ, Hekman F, Schoenfeld M, Steiner P, Pearce W. Neonatal familial type II Hyperlipoproteinemia: Cord blood cholesterol in 1800 birth. *Metabolism.* 1971; 20:597-608.
280. Hahn P. Development of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1982; 2: 91.
281. Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, Foster TA, Webber LS. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Amer J Epidemiol.* 1981; 113:1 57-170.
282. Morrison JA, Laskarzewski PM, et al. Lipids, lipoproteins and sexual maturation during adolescence: The Princeton Maturation Study. *Metabolism* 1979; 28: 641-649.
283. Srinivasan SR, Freeman DS, Sharma C, Webber LS, Berenson GS. Serum ApolipoproteinA-1 and B in 2854 children from a biracial community: Bogalusa heart study. *Pediatric.* 1986; 78: 189-200.
284. Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Lipids composition and interrelationships of serum lipoproteins. Observations in children with different lipoprotein profiles: Bogalusa Heart study. *Arterioesclerosis.* 1982; 2: 335-345.
285. Knuiman JT, West CE and Burema J: Serum total and high density lipoprotein cholesterol concentrations and body mass index in adult men from 13 countries. *Am J Epidemiol.* 1982; 116: 631.
286. Griffiths M, Payne PR. Energy expenditure in small children of obese and non obese parentes. *Nature.* 1976; 260: 698-700.
287. Taitz LS. Infantile overnutrition among artificially fed infants in the Sheffield region. *Br Med J* 1971; 2: 315-16.
288. Davies DP, Gray OP, Elwood PC, Hopkinson C, Smiths. Effect of solid foods on growth of bottle fed infants in first three months of life. *BR Mrd J.* 1977; 2: 7-8.
289. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971; 57: 443-56.
290. Kirtland J, Gurr MI. Adipose tissue cellularity: The relationship between cellularity and obesity. *Int J Obes* 1979; 3: 15-55.

291. Forget PP, Fernandez J, Haverkamp Bergemann P. Plasma Triglyceride clearing in obese children. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 858- 65.
292. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham Study. *Circulation*.1979; 59: 8-13.
293. Plaza I. Tesis Doctoral.1985. Prevención primaria de la aterosclerosis. Factores de riesgo coronario en niños y adolescentes españoles. Universidad Autónoma de Madrid.
294. De Oya M. Estudio Nicam. Niños Comunidad Autónoma de Madrid. En *Metabolismo Lipídico*. Madrid. I.M.C. 1994: 141-151.
295. American Heart Association Integrated Cardiovascular Health Promotion in Childhood. *Circulation*. 1992; 85: 1638-50.
296. Plaza Perez I. y grupo de expertos de las Sociedades Españolas de Arterioesclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. *Revista Española de Cardiología*. 1991; 44, 9: 567-582.
297. Elcarta Lopez R, Villa Elizaga I y colaboradores. *An Esp Pediatr*. 1993; 38, 4: 307-315.
298. Plaza Perez I y colaboradores: Lípidos y Lipoproteínas en niños y adolescentes. *An Esp Pediatr*. 1989; 31, 4: 342-349.
299. Lipids Research Clinics. The lipid Research clinic Program Epidemiology Committese. "Plasma lipid distribution in select North American populations: The lipid research clinics program prevalence study". *Circulation*. 1979; 60:427-439.
300. Friedman GD. Estudios descriptivos. Principios de Epidemiología. Buenos Aires. Panamericana. 1975, 81-82.